

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

Année 1976 - N° 144

SIGNES OCULAIRES
DU
SYNDROME de SCHEIE

THESE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Avril 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Dominique GRANDPERRET

né le 22 Novembre 1947 à DIJON (Côte d'Or)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-OUEST

Année 1976 - N°

SIGNES OCULAIRES
DU
SYNDROME de SCHEIE

THESE

présentée

à l'Université Claude Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Avril 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Dominique GRANDPERRET

né le 22 Novembre 1947 à DIJON (Côte d'Or)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

DE LA FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1967-68

SIGNES OCULAIRES

DU

SYNDROME DE SCHEIE



THESE

DE

MEDECINE

PAR M. J. J. J. J.

LE 15 JANVIER 1968

1968

DEPOSEE A LA BIBLIOTHEQUE

LE 15 JANVIER 1968

U.E.R. DE MÉDECINE LYON SUD-OUEST

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président : M. le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : M. le Professeur EL BAZ
Deuxième Vice-Président : M. P. PONCET, Maître-Assistant
Troisième Vice-Président : M. M.H. BONNET, Etudiant
Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE [U.E.R.]

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE : M. le Dr B. SALLE, Maître de Conférences
U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL : M. le Professeur C. GIROD
U.E.R. de Médecine LYON-NORD : M. le Professeur J.P. GARIN
U.E.R. de Médecine SUD-OUEST : M. le Professeur J.M. ROBERT
U.E.R. de Sciences Pharmaceutiques : M. le Professeur L. ODDOUX
U.E.R. de Techniques de Réadaptation .. : M. A. MORGON, Maître de Conférences
U.E.R. de Biologie Humaine : M. le Professeur J.C. CZYBA
U.E.R. d'Education Physique & Sportive : M. A. MILLON, Professeur d'E.P.S.
U.E.R. des Sciences Odontologiques : M. le Docteur R. VINCENT
U.E.R. de Mathématiques : M. le Professeur H. BUCHWALTER
U.E.R. de Physique : M. le Professeur R. UZAN
U.E.R. de Chimie et Biochimie : M. le Professeur J. HUET
U.E.R. des Sciences de la Nature : M. le Professeur J. BRUN
U.E.R. des Sciences Physiologiques : M. R. FONTANGES, Maître de Conférences
U.E.R. de Physique Nucléaire : M. le Professeur A. SARAZIN
U.E.R. de Mécanique : M. le Professeur J. MATHIEU
OBSERVATOIRE de LYON : M. le Professeur J.H. BIGAY
I.U.T. 1 : M. le Professeur B. POUVET
I.U.T. 2 : M. J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

✕ ✕

✕

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. DE MEDECINE LYON SUD-UEST

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GIRARD Paul	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
GUILLEMIN Georges	Clinique Chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique Chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie - Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et Médecine Interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALLIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie Générale
BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
MM. BOUVIER Maurice	Rhumatologie
CABANAC Michel	Physiologie
CRÔTISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine Expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LATR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD-PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
TERMET Hubert	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie - Obstétrique
TOUBOUL Paul	Cardiologie
TRILLET Marc	Neurologie

× ×

×

✱ A MA FEMME SYLVIE
A MES ENFANTS ANTOINE ET MAUD

Avec tout mon amour

✱ A MES PARENTS

*En témoignage de mon affection
et de ma profonde reconnaissance*

✱ A MES FRERES ET SOEURS

✱ A MES BEAUX-PARENTS

✱ A TOUTE MA FAMILLE ET BELLE-FAMILLE

✱ A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

, MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ HUGONNIER

Professeur de Clinique Ophtalmologique

*Nous avons pu, au cours de trois années
passées dans son Service, admirer l'étendue
de son savoir, la sûreté de son geste chi-
rurgical et la clarté de son enseignement.*

*Nous avons toujours trouvé chez lui bien-
veillance et amabilité à notre égard.*

*Il nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre Jury.*

*Qu'il soit permis de lui exprimer ici notre
profond respect.*

A NOTRE JUGE,

. MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE PAUPERT-RAVAULT

Maître de Conférences agrégé
Ophtalmologiste des Hôpitaux

*Il a su nous faire profiter de sa grande
expérience clinique et chirurgicale.*

*Nous le remercions de la simplicité de
son abord et de la confiance qu'il a bien
voulu nous porter.*

*Il a eu l'amabilité d'accepter de juger
ce travail.*

*Qu'il trouve ici l'expression de notre
reconnaissance et de notre fidèle atta-
chement.*

A NOTRE JUGE,

, MONSIEUR LE DOCTEUR LUC DURAND

Maître de Conférences Agrégé
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail. Qu'il soit remercié de l'amabilité avec laquelle il nous a guidé tout au long de sa réalisation.

L'exceptionnelle qualité de son geste chirurgical, la valeur de son jugement clinique ont toujours fait notre admiration.

Qu'il soit assuré de notre vive gratitude et de notre profond dévouement.

A NOTRE JUGE,

. MONSIEUR LE DOCTEUR MICHEL HERMIER

Maître de Conférences Agrégé
Ophtalmologiste des Hôpitaux

*Nous avons été très sensible à la qualité
de l'accueil qu'il a su nous réserver.*

*Nous avons apprécié l'ampleur de ses con-
naissances. Ses conseils nous ont été d'un
grand intérêt.*

*Il a bien voulu accepter de juger ce tra-
vail, qu'il en soit vivement remercié.*

. A MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES BONAMOUR

Professeur de Clinique Ophtalmologique

Il a su nous dispenser un enseignement de haute valeur, à la mesure de sa grande culture ophtalmologique.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse admiration.

. A MADAME LE DOCTEUR MIREILLE BONNET

Maître de Conférences Agrégée
Ophtalmologiste des Hôpitaux

L'étendue de ses connaissances, la qualité de son enseignement et la rigueur de son raisonnement forcent le respect.

Nous lui exprimons notre admiration et notre reconnaissance.

. AU DOCTEUR RAYMOND ETIENNE

Ophtalmologiste des Hôpitaux

Sa grande érudition, son raisonnement empreint d'une grande logique, son enthousiasme communicatif rendent passionnante sa fréquentation.

Notre reconnaissance et notre respectueux dévouement lui sont acquis.

. AU DOCTEUR JEAN MAUGERY

Maître de Conférences Agrégé
Ophtalmologiste des Hôpitaux

Son dévouement, ses conseils éclairés nous ont toujours été d'un grand secours.

Qu'il soit assuré de notre fidèle attachement.

※ A Madame le Docteur S. HUGONNIER

※ Aux Docteurs :

J. AUDIBERT - C. BARUT - H. BLANC - J. CHARLEUX -
P. MAGNARD - J. MONTIBERT

※ Au Médecin en Chef J.M. MADELAINE

Au Médecin en Chef H. BOURGEOIS, Agrégé du Val-de-Grâce

※ Aux Chefs et Anciens Chefs de Clinique, les Docteurs :

A. DIDIER-LAURENT - J.P. FRANCK - D. GOUDOT -
J.D. GRANGE - A. PLOTON - C. TREPSAT - J.C. VILLON

※ Aux Internes en Ophtalmologie

※ A nos camarades du Diplôme d'Ophtalmologie

※ Aux Secrétaires du Pavillon "C" :

Mesdemoiselles de LAROCHE, PERRACHON, ROUX, VIAL

※ A tout le Personnel Religieux et Infirmiers du Pavillon "C"

※ A tous ceux qui nous ont aidé à mener à bien ce travail,
et en particulier :

. au Docteur F. LESBOS
. à Monsieur E. TABONE

※ Aux LABORATOIRES CHIBRET

pour leur accueil chaleureux dans leur service
"Documentation".

※ Aux LABORATOIRES P.O.S.

pour leur aide généreuse.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

CHAPITRE I * DEFINITION-TERMINOLOGIE

CHAPITRE II * HISTORIQUE

A - Les Mucopolysaccharidoses

B - Le syndrome de SCHEIE

CHAPITRE III * RAPPEL BIOCHIMIQUE

A - Les Mucopolysaccharides acides

B - Métabolisme des M.P.S.

C - Rôle des M.P.S.

D - Dosage des M.P.S.

E - Taux urinaires normaux des M.P.S.

F - Composition chimique de la cornée

CHAPITRE IV * MUCOPOLYSACCHARIDOSES, SPHINGOLIPIDOSES, MUCOLIPIDOSES

A - Mucopolysaccharidoses

B - Sphingolipidoses

C - Mucolipidoses

CHAPITRE V * LE SYNDROME DE SCHEIE

A - Génétique

B - Fréquence

C - Pathogénie

D - Signes généraux

E - Evolution

F - Signes radiologiques

G - Examens complémentaires

H - Diagnostic

I - Traitement

CHAPITRE VI	** LES SIGNES OCULAIRES DU SYNDROME DE SCHEIE
	A - Les opacités cornéennes
	B - La rétinopathie pigmentaire
	C - L'hypertonie oculaire
	D - Autres signes oculaires
	1 - <i>Atrophie optique</i>
	2 - <i>Modifications de la conjonctive</i>
	3 - <i>Signes orbitaires</i>
	E - Traitement des signes oculaires
CHAPITRE VII	** PRESENTATION DE L'OBSERVATION
	A - Signes généraux
	B - Examens paracliniques
	C - Signes oculaires
	D - Traitement
CHAPITRE VIII	** HISTOPATHOLOGIE ET ULTRA-STRUCTURE DE LA CORNEE DANS LE SYNDROME DE SCHEIE
	A - Histopathologie
	B - Ultrastructure
	C - Commentaires

CONCLUSIONS

O O

O

I N T R O D U C T I O N

Le syndrome de SCHEIE est une mucopolysaccharidose, c'est-à-dire une maladie de surcharge génétiquement transmise.

La description récente (1962) et la relative rareté de cette affection expliquent le petit nombre d'observations publiées.

Aussi nous a-t-il paru intéressant de préciser les connaissances actuelles concernant les mucopolysaccharidoses et la maladie de SCHEIE à propos d'un cas observé et traité à la Clinique Ophtalmologique du Pavillon "C", Hôpital Edouard Herriot à LYON (*Professeur HUGONNIER*).

Nous insisterons particulièrement sur l'aspect histopathologique et ultrastructural de la cornée qui nous semble constituer le principal intérêt de ce travail. En effet, nous n'avons pas relevé d'observations concernant l'ultrastructure cornéenne du syndrome de SCHEIE dans la littérature.

O O

O

- CHAPITRE I -

DEFINITION - TERMINOLOGIE

A - DEFINITION

Le syndrome de SCHEIE est une MUCOPOLYSACCHARIDOSE généralisée. On désigne sous ce terme des maladies de surcharge, ou THESAURISMOSES, dont le chef de file est le syndrome de HURLER.

Dans ces affections :

- 1 - Les substances accumulées anormalement sont essentiellement des mucopolysaccharides acides.
- 2 - Le trouble métabolique est primitif et généralisé, en relation avec une déficience enzymatique.
- 3 - On peut, le plus souvent, mettre en évidence une élimination urinaire anormale de mucopolysaccharides acides.

Cette définition amène plusieurs remarques :

- 1 - L'accumulation tissulaire, comme nous le verrons, est parfois double, essentiellement mucopolysaccharidique, beaucoup plus accessoirement glycolipidique.
- 2 - a) Il existe des maladies générales dans lesquelles les anomalies du métabolisme et de l'élimination urinaire des M.P.S. peuvent être objectivées. Ces troubles ne sont cependant jamais aussi marqués que dans les mucopolysaccharidoses généralisées et les manifestations cliniques ne sont nullement spécifiques (*c'est le cas de la polyarthrite rhumatoïde*).

b) On a également pu mettre en évidence des troubles strictement localisés du métabolisme des M.P.S.. Ainsi, dans la dystrophie cornéenne de GROENOUW type II, le trouble parenchymateux est dû à une accumulation anormale de M.P.S.

3 - Ces dernières années, de nombreuses affections ont été décrites dans lesquelles il existe un trouble du métabolisme des M.P.S. avec accumulation dans les tissus mais sans élévation de l'élimination urinaire de M.P.S.. Certaines de ces affections, de classification encore discutée, sont parfois rattachées au cadre des mucopolysaccharidoses, d'autres ont donné lieu à la création d'un cadre nouveau : les mucolipidoses (136).

Ces affections constituent un groupe intermédiaire, tant du point de vue clinique que du point de vue biochimique ou ultrastructural, entre les mucopolysaccharidoses et les sphingolipidoses.

De nombreuses incertitudes existent encore dans ce domaine en constante évolution, et certaines maladies sont classées, selon les auteurs, dans l'un ou l'autre de ces cadres.

B - TERMINOLOGIE

1 - SYNDROME ou MALADIE de SCHEIE ?

Nous parlerons de syndrome et non pas de maladie de SCHEIE pour plusieurs raisons :

. SCHEIE (130), dans sa publication, décrit dix cas dont les caractéristiques sont relativement peu homogènes, le trouble cornéen et l'élimination uri-

naire anormale étant les seuls signes communs.

- . Nous verrons que cette affection, bien que distincte du syndrome de HURLER, s'en rapproche par bien des aspects cliniques, génétiques et enzymatiques.
- . Enfin, dans la littérature, le terme de syndrome est infiniment plus répandu.

2 - MUCOPOLYSACCHARIDES ACIDES ou GLYCOSAMINOGLYCANS ?

Au terme "MUCOPOLYSACCHARIDES ACIDES", tend actuellement à être substitué celui de "GLYCOSAMINOGLYCANS" (G.A.G. en abréviation).

Nous continuerons cependant à utiliser le terme de "Mucopolysaccharides acides" et son abréviation "M.P.S.S". Ce terme reste en effet étroitement lié au terme "Mucopolysaccharidoses" qui ne semble pas devoir être remplacé par "Glycosaminoglycannidoses ..."

O O

O

- CHAPITRE II -

H I S T O R I Q U E

A - LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

. La première description d'une mucopolysaccharidose remonte à 1917 où Charles HUNTER (61) décrit, chez deux frères, une affection qui ne sera individualisée de la maladie de HURLER que bien plus tard. Il s'agit d'une forme à transmission héréditaire récessive liée au chromosome X.

. En 1919, Gertrud HURLER (62), élève de Von PFAUNDLER, décrit la maladie qui porte son nom. Sa publication, à l'inverse de celle de Charles HUNTER, connaît un retentissement important. Dès lors, pendant de nombreuses années, toutes les mucopolysaccharidoses - sauf la maladie de MORQUIO, décrite en 1929 par MORQUIO (102) d'une part et BRAILSFORD d'autre part - seront publiées en tant que formes plus ou moins typiques de maladie de HURLER.

La maladie de HURLER est souvent nommée :

- "GARGOYLISME", en raison du faciès grotesque des enfants atteints qui évoque les gargouilles des cathédrales
- ou "LIPOCHONDRODYSTROPHIE". En effet, on croit alors que la substance accumulée est de nature lipidique.

. Il faut attendre 1952 pour connaître la véritable nature du dépôt anormal : BRANTE (13) met en évidence un mucopolysaccharide dans le foie d'un sujet atteint de gargoylisme.

. Peu de temps après, DORFMAN et LORINCZ (24) d'une part, MEYER et coll. d'autre part, découvrent l'élimination uri-

naire anormale de M.P.S.

. En 1959, KAPLAN (67) base sur cette élimination urinaire une classification des mucopolysaccharidoses. MC KUSICK (99) reprend et étend, en 1966, cette classification en y incluant, outre les signes chimiques urinaires, des critères cliniques, génétiques, ophtalmologiques.

Six affections sont ainsi répertoriées :

- M.P.S. type I Syndrome de HURLER (62)
- M.P.S. type II Syndrome de HUNTER (61)
- M.P.S. type III Syndrome de SANFILIPPO (128)
- M.P.S. type IV Syndrome de MORQUIO (102)
- M.P.S. type V Syndrome de SCHEIE (130)
- M.P.S. type VI Syndrome de MAROTÉAUX-LAMY (92)

. L'origine enzymatique du trouble métabolique, soupçonnée depuis longtemps, est envisagée par HERS (55), en 1965, comme secondaire à un déficit des enzymes des lysosomes. Il crée le terme de "maladies lysosomales". Nous verrons que les travaux récents, principalement grâce aux cultures de fibroblastes, confirmeront les hypothèses de HERS et laisseront envisager la possibilité d'applications thérapeutiques.

B - LE SYNDROME DE SCHEIE

. En 1961, SCHEIE H.G., HAMBRICK G.W. et BARNES L.A. (130) décrivent, à propos de dix cas, une "nouvelle forme fruste de maladie de HURLER".

L'un des caractères marquants de l'affection décrite est l'opacité cornéenne.

. Il semble bien que le syndrome décrit par SCHEIE

corresponde aux cas décrits par ULLRICH (143-144) et les auteurs allemands sous le nom de "SPAT HURLER" (c'est-à-dire "HURLER tardif"). (85)

Ces malades avaient en effet une durée de vie beaucoup plus longue que ceux qui étaient atteints de maladie de HURLER typique ; ces derniers n'atteignant que rarement l'âge adulte.

. RAMPINI (123), reprenant la littérature, retrouve plusieurs observations, le plus souvent décrites en tant que syndrome de HURLER, et qui pourraient être rattachées au syndrome de SCHEIE.

Selon lui, seraient des syndromes de SCHEIE :

- les cas familiaux de :

SCHINZ-FURTWANGLER (131)
HORSCH (58)
SCHMIDT (132)

quatre enfants nés de parents consanguins. (Selon M C KUSICK (98), il s'agirait plutôt de mucopolysaccharidose type III).

- les cas de :

KOSKENOJA (76)
NOLLER (112)
KENNEALY (68)

. Pour M C KUSICK (98) :

- un cas de WATSON-JONES, décrit sous le nom de syndrome de LERI, serait un syndrome de SCHEIE.

- les cas de STEEN et ceux de LAHDENSUU (78) seraient soit des syndromes de SCHEIE, soit des syndromes de MAROTEAUX-LAMY.

. Selon MAROTEAUX (86) les deux observations de

MURRAY (103) seraient des syndromes de SCHEIE. (M.C. KUSICK propose, pour ces deux cas, le diagnostic de HUNTER).

Ces interprétations parfois divergentes sont dues à l'absence d'examens biologiques précis. Les arguments apportant une certitude diagnostique sont en effet de connaissance très récente : le déficit enzymatique du syndrome de SCHEIE n'est connu que depuis 1972.

O O

O

- CHAPITRE III -

RAPPEL BIOCHIMIQUE

A - LES MUCOPOLYSACCHARIDES ACIDES (M.P.S.)

"Mucopolysaccharides" est un terme imprécis. Il faudrait dire : glucosamino-glycurono-glycans ou, plus simplement, "glycosamino-glycans" (G.A.G.). Il s'agit en effet de hauts polymères de molécules d'acétyl-osamines et d'acides uroniques (12) - (63).

Les différents M.P.S. sont :

- l'acide hyaluronique, constitué par l'enchaînement d'acide glycuronique et de N-acétyl-glucosamine,

- les M.P.S. sulfatés :

1/ L'acide chondroïtine sulfurique (enchaînement d'acide glycuronique et de N-acétyl-galactosamine).

Il en existe deux isomères :

- . l'acide chondroïtine 4 sulfate
(ancien nom : chondroïtine sulfate A)
- . l'acide chondroïtine 6 sulfate
(ancien nom : chondroïtine sulfate C).

2/ Le dermatane-sulfate (ancien chondroïtine sulfate B) diffère des précédents par la présence d'acide L-iduronique à la place de l'acide glycuronique.

3/ L'héparane-sulfate (ancien héparitine sulfate), molécule plus complexe, contenant de l'acide glycuronique, du N-acétyl-glucosamine et du N-sulfo-glucosamine.

4/ Le kératane-sulfate (*ancien kérato-sulfate*) est un enchaînement de galactose et de N-acétyl-galactosamine-sulfate.

B - METABOLISME DES M.P.S.

1 - Synthèse

La synthèse des M.P.S. a lieu dans les fibroblastes du tissu conjonctif qui forment aussi le collagène soluble. Les éléments nécessaires à la synthèse des M.P.S. proviennent du glucose. Le sulfate n'est incorporé qu'à la fin. Si le M.P.S. doit être lié à une protéine, la synthèse de cette dernière a lieu simultanément (12).

2 - Catabolisme

La dégradation des M.P.S. est assurée par des enzymes lytiques situés dans les lysosomes des fibroblastes.

C - ROLE DES M.P.S.

. Les M.P.S. ont un rôle mécanique, contribuant à l'homogénéité de la substance fondamentale.

. Ils ont par ailleurs un rôle ionique important ; ils constituent en effet une réserve de cations (*une fixation accrue de cations a pour effet un appel d'eau, c'est-à-dire un oedème*).

. De plus, les M.P.S. interviennent dans l'édification de fibres collagènes : les fibroblastes synthétisent les M.P.S. acides qui entourent le collagène soluble, ou tropocollagène, pour former le collagène insoluble.

D - DOSAGE DES M.P.S.

Il existe dans le plasma une faible fraction de M.P.S. circulants, mais leur dosage pose des problèmes techniques complexes ; aussi, le dosage le plus couramment pratiqué est-il réalisé sur les urines.

Plusieurs méthodes pouvant être utilisées, nous donnerons le protocole de la plus classique. Elle comporte trois étapes successives (12) :

1 - Les M.P.S. sont précipités par le bromure de cétyle-triméthyl-ammonium (cétavlon). Ce précipité est ensuite lavé avec de l'alcool éthylique. Les protéines auxquelles sont liés les M.P.S. sont ensuite éliminées par incubation avec des enzymes protéolytiques.

2 - On sépare ensuite les acides uroniques et osamines par hydrolyse et on dose l'une ou l'autre de ces deux fractions.

Le dosage est ainsi souvent exprimé en milligrammes d'acide uronique. Pour obtenir le résultat global, on peut multiplier le chiffre obtenu par deux (*cette approximation est cependant en défaut pour le dermatane-sulfate*).

3 - La troisième étape consiste à préciser le type des M.P.S. éliminés. Pour cela, on réalise une chromatographie sur "résine DOWEX" par élution avec des solutions de chlorure de sodium de molarité croissante : les M.P.S. les plus acides sont entraînés les derniers.

Chaque type de M.P.S., séparé par chromatographie, peut être caractérisé de façon plus précise par électrophorèse sur acétate de cellulose et révélation par bleu de toluidine ou le bleu alcyan.

E - LES TAUX URINAIRES NORMAUX DES M.P.S.

Un individu normal élimine un mélange de :

- . chondroïtine 4 sulfate (80 %)
- . dermatane sulfate
- . héparane sulfate
- . chondroïtine 6 sulfate
- . kératane sulfate.

Les valeurs moyennes, selon DIFFERANTE (22), sont consignées dans le "TABLEAU I" (page 13).

Les chiffres normaux n'excèdent pas 10 mg d'acide uronique par 24 heures.

F - COMPOSITION CHIMIQUE DE LA CORNEE

La composition chimique du stroma cornéen s'établit comme suit (115) :

. eau	78,00 %
. collagène	13,50 %
. autres protéines ...	6,50 %
. M.P.S.	1,00 %
. sels	1,00 %

La présence normale de M.P.S. au sein de la cornée explique donc la répercussion cornéenne possible des mucopolysaccharidoses, directement observable en clinique.

VALEURS MOYENNES DE LA MUCOPOLYSACCHARIDURIE

===== CHEZ LE SUJET NORMAL =====

d'après DIFFERANTE (22)

A G E	S E X E	VALEURS MOYENNES	
		Taux en mg d'acide uronique en 24 h	Taux en mg des M.P.S. en 24 h
- de 2 ans	M	3 mg	6 mg
	F	5 mg	10 mg
2 à 15 ans	Grande variabilité		
		4 mg	8 mg
Adultes	M	6 mg	12 mg
	F	4 mg	8 mg

T A B L E A U I

- CHAPITRE IV -

MUCOPOLYSACCHARIDOSES
SPHINGOLIPIDOSES - MUCOLIPIDOSES

A - MUCOPOLYSACCHARIDOSES

On dénombre six mucopolysaccharidoses principales.

Ce sont les types I à VI de la classification de MC KUSICK (99)(1966). Cette classification a été remaniée en 1972 (98) - Voir Tableau II, page 24.

Il s'y rattache un certain nombre d'affections de description plus récente qui ne concernent en général qu'un nombre restreint d'observations.

1 - LE SYNDROME DE HURLER ou M.P.S. Type I-H

(ancien M.P.S. type I)

Cette affection, transmise selon le mode récessif autosomal, fut décrite en 1919 par Gertrud HURLER.

D'autres désignations peuvent se rencontrer :

- . syndrome de Von PFAUNDLER - HURLER
- . gargoylisme
- . lipochondrodystrophie
- . dysostosis multiplex
- . scaphocéphalie

Le début de l'atteinte se situe en général vers un an.

Le syndrome clinique comporte :

- un nanisme dysharmonieux
- un faciès en gargouille avec des lèvres épaisses, une langue volumineuse, un nez élargi à sa racine, un prognathisme
- une cyphose lombaire et une brièveté du cou
- une hépatosplénomégalie
- des limitations articulaires avec déformation des mains en griffe
- des troubles de l'audition
- des troubles cardiaques.

Il existe un retard psychomoteur généralement important.

La survie ne dépasse qu'exceptionnellement 20 ans, la mort survenant le plus souvent vers 10 ans.

Du point de vue oculaire, l'affection comporte :

- dans la grande majorité des cas, des opacités cornéennes précoces constituées d'une multitude de points blanc/grisâtre, répartis dans tout le stroma
- souvent, une rétinopathie pigmentaire, quelquefois suspectée à l'examen du Fond d'oeil, et objectivée par l'E.R.G.
- rarement, une atrophie optique qui semble secondaire à un oedème papillaire dont l'origine hydrocéphalique est la plus souvent invoquée.

De nombreux autres signes oculaires ont été décrits, de survenue beaucoup plus rare, voire exceptionnelle : hypertonie,

buphtalmie, mégalocornée, strabisme, ptosis, hystagmus, modifications pupillaires (*colobomes, membrane pupillaire*), oedème maculaire, décollement de rétine, fibres à myéline.

Le diagnostic, souvent aisément établi sur les signes cliniques, est confirmé par :

. des signes radiologiques

- scaphocéphalie
- modification de la selle turcique en forme de chaussure ("*shoe shaped sella*")
- aplatissement des plateaux vertébraux avec parfois saillie antérieure en crochet
- amincissement de la corticale des os
- élargissement des os du tarse et du carpe
- parfois, coxa valga et genu valgum.

. des examens complémentaires

- élimination urinaire d'une quantité importante de M.P.S. (*environ 80 % de dermatane sulfate et 20 % d'héparane sulfate*).
- découverte d'inclusions métachromatiques dans les leucocytes sanguins et dans certaines cellules médullaires.
- mise en évidence par des biopsies tissulaires (*peau, conjonctive*) de l'accumulation anormale de M.P.S. et de la "cellule gargoylique" caractérisée par une vacuolisation majeure du cytoplasme. Des biopsies post-mortem ont révélé la grande diffusion du trouble, retrouvé au niveau de tissus variés (*foie, cerveau, méninges, valves aortiques, etc ...*)

. Dernier en date de ces examens complémentaires et certainement le plus sûr moyen diagnostique : la culture de fibroblastes permet des dosages histo-chimiques et enzymatiques. Elle permet également les tests de correction métabolique croisée avec d'autres souches fibroblastiques : l'addition à la

culture de fibroblastes d'origine cutanée, de fibroblastes provenant de sujets normaux ou atteints de mucopolysaccharidoses différentes, normalise le trouble métabolique. A l'opposé, les fibroblastes provenant d'un autre sujet également atteint de syndrome de HURLER ne modifient pas l'accumulation cellulaire anormale.

Le déficit enzymatique a pu être précisé : il s'agit d'une carence en α -L-iduronidase (4, 93, 149), enzyme normalement présent dans les lisosomes. Cet enzyme fait également défaut dans le syndrome de SCHEIE dont les fibroblastes ne corrigent d'ailleurs pas le trouble métabolique observé dans la culture fibroblastique du syndrome de HURLER. Le dosage en α -L-iduronidase, actuellement réalisable, doit supplanter les autres moyens de diagnostic.

M C KUSICK, reprenant en 1972 sa classification de 1966, propose la nouvelle dénomination de M.P.S. Type I-H pour le syndrome de HURLER, le syndrome de SCHEIE devenant le Type I-S.

2 - LE SYNDROME de HUNTER ou M.P.S. Type II

Décrite en 1919 par Charles HUNTER, cette affection fut longtemps confondue avec le syndrome de HURLER ; sa transmission est récessive, liée au chromosome X.

Le tableau clinique évoque de façon troublante le syndrome de HURLER, ce qui explique la confusion qui était faite entre les deux affections. L'intensité du trouble est cependant moins marquée : le retard mental, les altérations squelettiques sont moins sévères, la longévité peut dépasser 40 ans.

Les principaux signes cliniques différentiels sont

l'absence quasi constante d'opacités cornéennes et l'importance de la surdité, notées dans le syndrome de HUNTER.

L'élimination urinaire diffère de celle du syndrome de HURLER par le fait que la proportion d'héparane sulfate y est plus forte (*environ 45 % contre 20 % dans le syndrome de HURLER*). (67, 139).

Un diagnostic de certitude est apporté par la culture de fibroblastes (19) : le trouble métabolique observé au niveau des cellules du syndrome de HUNTER est corrigé par l'adjonction de cellules provenant du syndrome de HURLER. Ce fait prouve la différence du désordre enzymatique en cause. Ce déficit est actuellement connu, il s'agit d'une déficience en sulfo iduronate sulfatase (3). On tend actuellement à différencier deux formes de syndrome de HUNTER : l'une avec phénotype sévère (forme A), l'autre avec phénotype modéré (forme B). M.C KUSICK (100) pense qu'il s'agit, soit de formes homozygotes pour deux allèles différents situés au même locus ("*euallélisme*"), soit de formes hybrides : un locus étant occupé par le gène HUNTER, le locus homologue l'étant par un allèle différent ("*hétéroallélisme*").

Il est actuellement possible, grâce aux cultures de fibroblastes, de faire la différence entre HUNTER et HURLER chez une femme porteuse (*hétérozygote*). S'il s'agit de la forme HUNTER (gène lié au chromosome X), il est possible d'isoler deux clones cellulaires différents dans les cultures de fibroblastes. L'un de ces deux clones présente des inclusions métachromatiques. Le dosage de sulfo-iduronate sulfatase doit également permettre ce dépistage (3).

3 - LE SYNDROME DE SANFILIPPO - M.P.S. type III

Encore appelée "*oligophrénie polydystrophique*", cette

affection est transmise selon le mode récessif autosomal.

La détérioration mentale débute entre 2 et 5 ans et devient rapidement majeure.

Les modifications squelettiques, évoquant le syndrome de HURLER, sont d'intensité variable. Le nanisme est cependant moins marqué ou absent, les modifications du faciès sont beaucoup moins intenses.

L'hépatomégalie est très fréquente.

Du point de vue oculaire, les cornées sont le plus souvent transparentes ; parfois, l'examen à la lampe à fente peut révéler la présence de très fines opacités. La survenue d'une rétinopathie pigmentaire paraît constante.

L'élimination urinaire est particulière, constituée exclusivement d'héparane sulfate.

Les cultures de fibroblastes ont permis d'individualiser deux formes, A et B, du syndrome de SANFILIPPO (98).

Les fibroblastes du type A et du type B se corrigent mutuellement en culture ; ce fait indique qu'il s'agit de deux mutations intervenant à des loci différents. Deux déficiences enzymatiques distinctes ont d'ailleurs été découvertes :

- . le type A correspond au déficit en héparane-sulfate-sulfatase (77)
- . le type B au déficit en N. acétyl.α.D. glucosaminidase (147).

4 - LE SYNDROME DE MORQUIO ou M.P.S. Type IV

Ce syndrome, décrit en 1929, est encore nommé "syndrome de MORQUIO-BRAILSFORD" ou "ostéochondrodystrophie". Il est

transmis selon le mode récessif autosomal.

L'affection est habituellement découverte lors de la deuxième année en raison d'un retard de croissance.

Elle comporte :

- un nanisme dysharmonieux
- une brièveté du cou
- une protusion du massif facial inférieur
- un raccourcissement du tronc avec saillie antérieure du sternum et cyphose dorsale.

Des membres courts, un genu valgum, une main bote cubitale sont associés à une hyperlaxité des articulations distales qui contraste avec une certaine raideur des hanches.

Le psychisme est normal, l'hypoacousie fréquente.

Les modifications radiologiques sont parlantes :

- platyspondylie généralisée avec déformation convexe des plateaux vertébraux dont la saillie antérieure en "langue" est caractéristique
- côtes élargies en palette
- odontoïde aplasique
- élargissement des cotyles et aplatissement des têtes fémorales.

Du point de vue oculaire, on avait voulu individualiser une forme comportant des opacités cornéennes, dites de MORQUIO-ULLRICH ; en fait, MAROTEAUX et LAMY ont montré la constance de ce signe pour peu qu'il soit recherché au biomicroscope. Il n'a jamais été observé de rétinopathie pigmentaire.

MAROTEAUX et LAMY, en faisant la preuve de l'élimination urinaire anormale constituée de keranate sulfate, avaient

déjà permis le rattachement de cette affection au cadre des mucopolysaccharidoses.

La déficience enzymatique en cause est actuellement inconnue ; d'ailleurs, les tests de correction métabolique croisée en cultures de fibroblastes n'ont pu être réalisés pour le syndrome de MORQUIO.

Selon MC KUSICK (98), il existe une forme de syndrome de MORQUIO qui ne s'accompagne pas d'excrétion urinaire de kérotane sulfate.

5 - SYNDROME DE SCHEIE

M.P.S. Type V de l'ancienne classification de MC KUSICK.

Cette affection, maintenant dénommée "M.P.S. - I-S", fera l'objet d'un chapitre particulier.

6 - LE SYNDROME DE MAROTEAUX-LAMY ou M.P.S. Type VI

Ce syndrome, décrit en 1963 (92), est transmis selon le mode récessif autosomal.

Il comporte un nanisme sévère, une cyphose lombaire, des limitations articulaires sans déformation des mains en griffe, des traits grossiers, une hépatomégalie. L'intellect n'est habituellement pas touché. La surdité est fréquente. Les modifications radiologiques réalisent un aspect intermédiaire entre le syndrome de HURLER et le syndrome de MORQUIO, avec un aplatissement des corps vertébraux, des côtes en palette, des déformations épiphysaires, une modification de la selle turcique en oméga.

L'élimination urinaire est exclusivement constituée de dermatane-sulfate.

Les signes oculaires sont représentés par des opacités cornéennes macroscopiquement visibles. Il n'existe pas de rétinopathie pigmentaire. Le développement d'une atrophie optique a parfois été observé.

Comme pour le syndrome de HUNTER, on peut distinguer deux formes de syndrome de MAROTEAUX-LAMY : une forme à phénotype sévère, une forme à phénotype modéré.

La culture de fibroblastes se révèle souvent indispensable pour le diagnostic de la forme B, phénotype modéré.

Le déficit enzymatique n'est pas encore établi avec certitude ; il pourrait s'agir d'une déficience en N. galactosamine sulfatase, ou en galactosaminidase, ou encore de l'association de ces deux déficits.

MAROTEAUX signale la carence possible en aryl-sulfatase B.

o o

A la suite de ces six syndromes classiques, on peut également citer :

- 1 - Le syndrome décrit par SLY et al. (134) qui semble dû à une déficience en β -glucuronidase et qui est parfois nommé M.P.S. type VII.

(L'affection de DYGGVE et al. (27), parfois également nommée M.P.S. Type VII, ne serait pas une mucopolysaccharidose (98-87)).

Les auteurs décrivent un enfant de race noire, âgé de deux ans et demi, qui présente un nanisme, une hépatosplénomégalie, des altérations squelettiques portant sur le thorax et la colonne vertébrale, une sensibilité particulière aux infections pulmonaires. Il n'existe ni retard mental, ni opacité cornéenne. L'élimination urinaire de M.P.S., relativement peu importante, est constituée de chondroïtine 4 sulfate et de chondroïtine 6 sulfate.

- 2 - La mucopolysaccharidose avec élimination de chondroïtine 4 sulfate, décrite par PHILIPPART et SUGARMAN (117).

On y retrouve la morphologie habituelle de type HURLER et des opacités cornéennes discrètes situées dans le parenchyme antérieur et périphérique.

- 3 - Deux cas décrits par : WINCHESTER et al. (150) d'une part, et par BROWN et KUWABARA (14) d'autre part.

Les sujets décrits présentent des modifications morphologiques comparables à celles du syndrome de HURLER, mais avec des signes articulaires évoquant la polyarthrite rhumatoïde. Il existe une déminéralisation intense et progressive.

Curieusement, les cornées sont le siège d'une opacification en anneau périphérique avec, à ce niveau, une vascularisation et un amincissement cornéen.

La biochimie urinaire ne révèle pas d'élimination anormale, ce qui ne permet pas de rattacher avec certitude cette affection aux mucopolysaccharidoses. (MAROTEAUX l'en exclut formellement). (87)

CLASSIFICATION DES MUCOPOLYSACCHARIDOSES

(selon MC KUSICK)

Ancienne classification MC KUSICK 1966	Nouvelle classification MC KUSICK 1972	Déficience Enzymatique
M.P.S. I HURLER	M.P.S. I-H HURLER M.P.S. I-S SCHEIE M.P.S. I-H/S Composé génétique HURLER/SCHIE	α. L-iduronidase
M.P.S. II HUNTER	M.P.S. II-A HUNTER phénotype sévère M.P.S. II-B HUNTER phénotype modéré	sulfo-iduronate sulfatase
M.P.S. III SANFILIPPO	M.P.S. III-A SANFILIPPO A M.P.S. III-B SANFILIPPO B	héparane-sulfate sulfatase N. acétyl α D. glucosaminidase
M.P.S. IV MORQUIO	M.P.S. IV MORQUIO	?
M.P.S. V SCHEIE	Voir M.P.S. I-S	
M.P.S. VI MAROTEAUX-LAMY	M.P.S. VI-A MAROTEAUX-LAMY phénotype sévère M.P.S. VI-B MAROTEAUX-LAMY phénotype modéré	"MAROTEAUX-LAMY Corrective factor"
	M.P.S. VII déficience en β glucuronidase (SLY et al)	β glucuronidase

TABLEAU II

LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES (d'après PASSARGE et al.)

- TABLEAU III -

	Type I HURLER	Type II HUNTER	Type III SANFILIPPO	Type IV MORQUIO	Type V SCHEIE	Type VI MAROTEAUX-LAMY
Troubles de croissance	+++	++	+	+++	(+)	++/+++
Retard mental	+++	+/++	+++	-	-	-
Début (année)	1	2	4	2	5-7	2-3/6-7
Gargouille (faciès en)	+++	+/++	+	-	-	+/++
Opacité cornée	+++	-	-	+	++	+
Hépatomégalie	+++	++	+	(+)	(+)	+
Atteinte cardiaque	+++	++	(+)	-	+	++
Hernies	+++	+++	+	(+)	(+)	+
Limitation articulaire	+++	+++	+	-	++	++
Gibosité	+++	++	-	+	-	++
Élimination urinaire de						
. Dermatané sulfate	++	+	-	-	+	++
. Héparane sulfate	+	++	+	-	+	-
. Kératane sulfate	-	-	-	+	-	-
Correction [I	-	+	+	-	-	+
métabolique [II	+	-	+	-	+	+
en culture de [III	+	+	+	+	+	+
fibroblastes [IV			+/+			
avec le type [V			-			
[VI						
Déficits enzymatiques connus :	-	+	+		-	+
	α.L	+	+/+		+	-
	iduronidase	sulfo-iduronate sulfatase	2 déficits : héparane-sulfate sulfatase (Type III-A) N.acétyl-α.D. glucosaminidase (Type III-B)		Comme Type I : α.L iduronidase	

B - SPHINGOLIPIDOSES

On entend par sphingolipidoses des thésaurismoses dans lesquelles un déficit enzymatique entraîne l'accumulation viscérale de sphingolipides et/ou de glycolipides.

Les sphingolipides sont des composés chimiques dont le noyau commun, la sphingosine, est lié à un acide gras à longue chaîne (un céramide).

Dans les glycolipides, il y a substitution du radical hydroxyle terminal de la sphingosine par un hexose ou un oligosaccharide.

Du point de vue clinique, les modifications morphologiques et squelettiques, lorsqu'elles existent, n'évoquent pas celles des mucopolysaccharidoses.

Par ailleurs, il n'y a pas d'anomalies de l'élimination urinaire.

Entrent dans ce cadre :

1 - Les gangliosidoses GM2, ou idioties amaurotiques, qui comportent une involution psychomotrice plus ou moins précoce et une tache rouge cerise au Fond d'oeil.

On en distingue trois formes :

- a) Gangliosidose GM2, type I : TAY-SACHS
(déficit en hexosaminidase A)
- b) Gangliosidose GM2, type II : SANDHOFF
(déficit en hexosaminidase A et B)
- c) Gangliosidose GM2, type III : BERNHEIMER-SEITELBERGER
(déficience partielle en hexosaminidase A)

2 - La maladie de FABRY, ou Angiokératoma corporis diffusum (défi-

cience en céramide α . trihexosidase, accumulation de trihexoside-céramide), transmise de façon intermédiaire liée au sexe. Elle comporte, du point de vue oculaire, le "cornea verticillata". On peut retrouver ce signe chez les femmes hétérozygotes.

- 3 - La maladie de NIEMANN-PICK (déficiency en sphingomyélinase, accumulation de sphingomyéline). L'examen du Fond d'oeil y découvre la tache rouge cerise.
- 4 - La leucodystrophie métachromatique infantile de SCHOLZ-GREENFIELD (déficiency en aryl sulfatase A, accumulation d'un sulfatide), comporte une atrophie optique, parfois des modifications maculaires qui ne réalisent cependant pas l'aspect de tache rouge cerise.
- 5 - La maladie de GAUCHER (déficit en β -glucosidase, accumulation de cérébrosides) ne comporte pas de signes oculaires évocateurs. L'observation d'un strabisme convergent y est fréquente.
- 6 - La lactosyl-céramidose
- 7 - La maladie de KRABBE, ou leucodystrophie à cellules globoïdes (déficiency en galacto-cérébroside β -galactosidase), comporte une cécité par atrophie optique ou cécité corticale.
- 8 - La lipofuscinose céroïde neuronale ou maladie de BATTEN-VOGT

Au total, si on se place du point de vue ophtalmologique, les signes des sphingolipidoses sont essentiellement rétiniens. Seule la maladie de FABRY fait exception et comporte des signes cornéens.

S P H I N G O L I P I D O S E S

SPHINGOLIPIDOSES	DEFICIENCE ENZYMATIQUE	SUBSTANCE ACCUMULEE
Gangliosidose GM 2 :		
. Type I : TAY-SACHS	Hexosaminidase A	{Ganglioside GM2 {asialo-ganglioside GM2
. Type II : SANDHOFF	Hexosaminidase A et B	{Ganglioside GM2, asialo-ganglioside {GM2-trihexosyl-céramide-globoside GA2
. Type III : BERNHEIMER-SEITELBERGER	{Déficiency partielle en {hexosaminidase A	{Ganglioside GM2 {asialo-ganglioside GM2
Maladie de FABRY	Céramide- α -trihexosidase	Trihexosyl céramide
Maladie de NIEMANN-PICK	Sphingomyélinase	Sphingomyéline
Leucodystrophie métachromatique infantile de SCHOLZ-GREENFIELD	Aryl-sulfatase A	Cérébroside-sulfate
Lipofuscinose céréoïde neuronale ou Maladie de BATTEN-VOGT		Lipofuscine céréoïde
Maladie de GAUCHER	β -Glucosidase	Glucosyl-céramide
Lactosyl céramidose		Lactosyl-céramide
Maladie de KRABBE ou leucodystrophie à cellules globoïdes	{Galacto-cérébroside- { β -galactosidase	Galactosyl-céramide

T A B L E A U IV

C - MUCOLIPIDOSES

Les mucolipidoses constituent une entité récemment individualisée, de limites encore imprécises, réalisant, tant du point de vue clinique que biologique, un groupe intermédiaire entre mucopolysaccharidoses et sphingolipidoses.

Les modifications morphologiques et squelettiques peuvent en imposer pour une mucopolysaccharidose, mais il n'y a pas, sauf pour la sulfatidose juvénile, d'élimination urinaire de M.P.S.. L'accumulation tissulaire anormale est constituée de M.P.S., de glycolipides et/ou de sphingolipides.

SPRANGER et WIEDEMANN, qui ont contribué à la constitution de ce groupe, y font entrer :

- 1 - Les gangliosidoses GM1, gangliosidoses généralisées. On en distingue deux formes :
 - . gangliosidose GM1, type I : LANDING
 - . gangliosidose GM1, type II : DERRY
- 2 - La sulfatidose juvénile avec mucopolysaccharidurie (AUSTIN)(2).
- 3 - La maladie de FARBER
- 4 - La mucolipidose de type I ou lipomucopolysaccharidose (SPRANGER-WIEDEMANN)
- 5 - La mucolipidose de type II ou I-cell-disease
(I pour inclusions. LEROY et al.)
- 6 - La mucolipidose de type III ou pseudopolydystrophie de HURLER
(MAROTEAUX).

7 - La Fucosidose (DURAND et al.) (26).

8 - La Mannosidose (OCKERMAN).

Ces deux dernières affections ne comportent habituellement pas de manifestations oculaires.

Sont venus rejoindre ce cadre :

- . le syndrome de GOLBERG-COTLIER (45)
- . la mucolipidose Type IV (BERMAN) (7)
- . une nouvelle affection décrite par NEWELL, MATALON et MEYER (109)

Il n'est pas dans notre propos de développer les signes de chacune de ces affections. Il est cependant intéressant de constater que les signes oculaires constituent une transition entre les sphingolipidoses et les mucopolysaccharidoses.

Ils comportent :

- soit des opacités cornéennes comme dans les mucopolysaccharidoses
- soit des modifications maculaires à type de tache rouge cerise
- soit même l'association de ces deux symptômes.

On trouvera dans le TABLEAU VI les déficiences enzymatiques et les substances accumulées dans les mucolipidoses.

0 0

0

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES

[	MUCOPOLYSACCHARIDOSES
[	MUCOLIPIDOSES
[	SPHINGOLIPIDOSES

(d'après J. FRANCOIS)

	MUCOPOLYSACCHARIDOSES	MUCOLIPIDOSES et GM1 GANGLIOSIDOSES	SPHINGOLIPIDOSES et GM2 GANGLIOSIDOSES
. Faciès en gargouille	+	+	-
. Modifications squelettiques	+	+	-
. Retard mental	+	+	+
. Elimination urinaire de M.P.S.	+	-	-
. Accumulation tissulaire de M.P.S. ..	+	+	-
. Accumulation tissulaire de glycolipides	-	+	+
. Opacités cornéennes	+	+	-
. Tache rouge cerise	-	+	+
. Rétinopathie pigmentaire	+	-	-
. Atrophie optique	+	+	+

T A B L E A U V

M U C C O L I P I D O S E S

(d'après J. FRANCOIS - 1975)

M U C C O L I P I D O S E S	DEFICIENCE ENZYMATIQUE	SUBSTANCE ACCUMULEE
Gangliosidoses GM1 :		
. Type I : LANDING	β -Galactosidase A, B et C	{Ganglioside GM1, asialo-ganglioside
. Type II : DERRY	β -Galactosidase B et C	{GM1, kératane sulfate, sialo M.P.S.
Sulfatidose juvénile (AUSTIN)	Aryl-sulfatase A, B et C	M.P.S. sulfatés
Maladie de FARBER	?	Ganglioside GM3
Maladie des Histiocytes bleus	?	Phospho et sphingolipides
Synd�me de GOLBERG-COTLIER	β -Galactosidase	?
Mucopolidoses :		
. Type I : SPRANGER-WIEDEMANN	?	M.P.S. et glycolipides
. Type II : "I-cell disease"	?	M.P.S. et glycolipides
. Type III : pseudo-polydistrophie de HURLER	?	?
Fucosidose (DURAND et al.)	α -Fucosidase	Fucose et glycolipides
Mannosidose (OCKERMANN)	α -Mannosidase	Mannose et glycoprotéines

T A B L E A U VI

- CHAPITRE V -

LE SYNDROME DE SCHEIE

A - GENETIQUE

Le syndrome de SCHEIE est transmis selon le mode récessif autosomal.

Se référant à l'expérience fournie par l'étude des mutations entraînant la synthèse d'hémoglobines anormales, MC KUSICK suggère l'hypothèse selon laquelle HURLER et SCHEIE seraient deux formes alléliques. (100)

Il s'appuie en cela sur deux faits :

- 1 - En culture de fibroblastes, il n'y a pas de correction mutuelle du trouble métabolique entre cellules du type SCHEIE et cellules du type HURLER.
- 2 - Par ailleurs, le même facteur correctif protéique normalise le métabolisme des M.P.S. dans ces deux affections.

On définit des allèles comme les différentes formes que peut prendre un même gène tout en restant au même locus. Ainsi, syndromes de SCHEIE et de HURLER seraient deux affections provoquées par deux mutations différentes survenant au même locus.

En corollaire à cette hypothèse, on peut envisager l'existence d'une forme hybride dans laquelle deux loci homologues seraient occupés l'un par un gène HURLER, l'autre par un gène SCHEIE.

MC KUSICK argumente son hypothèse par la présentation de quatre de ces cas hybrides dont les caractères cliniques participent des deux syndromes.

B - FREQUENCE

La fréquence du syndrome de SCHEIE est mal connue ; cependant, dans une étude statistique réalisée en Colombie Britannique, LOWRY et RENWICK (82) évaluent à 1/500 000 cette fréquence. Les mêmes auteurs estiment à 1 /100 000 la fréquence du syndrome de HURLER. Une étude effectuée en Westphalie aboutit à un chiffre comparable.

Les calculs de fréquence des hétérozygotes donnent une incidence de 1/350 pour le gène SCHEIE et 1/160 pour le gène HURLER.

C - PATHOGENIE

La pathogénie du syndrome de SCHEIE, comme celle des autres mucopolysaccharidoses, ne commence à être connue que depuis quelques années, grâce aux cultures de fibroblastes.

Auparavant, différentes hypothèses étaient formulées :

. Certains incriminaient, à l'origine du trouble métabolique, le défaut de liaison entre M.P.S. et protéines, cela :

- par anomalie de la protéine de la liaison elle-même
- par insuffisance d'enzymes intervenant dans cette liaison
- ou bien encore par déséquilibre entre la synthèse de M.P.S. et la capacité de liaison aux protéines.

. C'est à HERS (55) que nous devons d'avoir le premier fourni une explication possible aux troubles observés.

Dès 1965, il pensait que les mucopolysaccharidoses devaient être, comme les glycogènes, des "maladies lysosomales". Il incriminait la déficience des enzymes cataboliques normalement présents dans les lysosomes.

Six points étayaient cette hypothèse :

- 1 - Présence d'inclusions cellulaires anormales dans de larges vacuoles dérivées du système lysosomal.
- 2 - Le matériel accumulé n'est pas forcément homogène (*une même hydrolase pouvant intervenir sur plusieurs substrats*).
- 3 - Extension des lésions à tous les types cellulaires dans lesquels l'enzyme manquant est contrôlé par le même gène. Possibilité cependant de fortes variations d'une cellule à l'autre, en fonction de différents facteurs (*entre autres la possibilité d'excrétion et la durée de vie des cellules concernées*).
- 4 - Progressivité des lésions.
- 5 - Corrélation entre altérations lysosomales et lésions cliniques observables.
- 6 - Possibilité théorique d'une thérapeutique substitutive.

Ces hypothèses ont été pleinement confirmées depuis, et les enzymes déficients ont été précisés.

Ainsi, toutes les mucopolysaccharidoses, sauf le syndrome de MORQUIO, sont dues à une déficience du catabolisme lysosomal de

deux classes de polymères (*dermatane sulfate et héparane sulfate*).

La dégradation (40) commence normalement à la terminaison glycosidique et progresse de proche en proche. Si l'un des enzymes spécifiques manque ou fonctionne mal, la dégradation s'arrête. Les polymères peuvent alors être clivés par des endoglycosidases (*hyaluronidases par exemple*). Certains de ces fragments solubles sont lâchés dans le sang, les urines, mais les tissus accumulent aussi ce matériel indégradable. Il en résulte une altération structurale et fonctionnelle de ces tissus.

Dans le syndrome de SCHEIE, comme dans celui de HURLER, l'enzyme déficient est l' α -L-iduronidase (4, 93, 149). En culture de fibroblastes, le stockage anormal peut être prévenu ou empêché par l'adjonction d'un "facteur correctif" (*identique pour le syndrome de SCHEIE et le syndrome de HURLER*), présent dans l'urine, le sérum, de sujets normaux ou atteints de mucopolysaccharidoses différentes.

Cette découverte laisse entrevoir la possibilité d'applications thérapeutiques.

D - SIGNES GENERAUX

1 - Début

Le début de l'affection est en général un peu plus tardif que dans la maladie de HURLER, se situant le plus souvent vers trois ou quatre ans. Mais un début plus précoce, vers un an, n'est pas rare.

Les premiers signes qui attirent l'attention sont des raideurs articulaires touchant les extrémités. Les opacités cornéennes, qui sont parfois notées au cours de la première année,

peuvent en imposer pour le diagnostic de glaucome congénital.

2 - Habitus, signes articulaires et osseux

- . La taille est normale ou légèrement diminuée.

- . Le faciès, bien que souvent normal, peut parfois attirer l'attention. Les traits, beaucoup moins altérés que dans le syndrome de HURLER, sont parfois grossiers. La bouche est volontiers élargie avec des commissures déviées vers le bas. De façon moins fréquente peuvent se rencontrer des lèvres épaisses, un élargissement de la racine du nez, un certain degré de macroglossie, un discret prognathisme, un hypertélorisme avec saillie accentuée des arcades sourcilières.

- . Les mains et les pieds sont souvent élargis avec des doigts et des orteils courts.

- . Une pilosité excessive est souvent notée, comme dans les autres mucopolysaccharidoses.

- . Le fait marquant est la limitation de l'extension des doigts réalisant une déformation des mains en griffe.

- . La mobilité des poignets est assez souvent diminuée.

- . Les orteils peuvent être déformés en marteaux.

- . L'observation d'un syndrome du canal carpien n'est pas rare.

- . Un genu valgum est parfois noté.

- . Deux cas de SCHEIE présentent un pectus excavatum.

3 - Signes cardiaques

Le syndrome comporte très fréquemment un souffle cardiaque. Il s'agit le plus souvent d'une insuffisance aortique. L'as-

sociation à un rétrécissement aortique réalisant la maladie aortique a été rapportée. Ce symptôme pourrait correspondre à une surcharge en M.P.S. des valvules aortiques, telle qu'elle a été observée dans le syndrome de HURLER.

4 - Psychisme

L'intellect des sujets atteints de syndrome de SCHEIE est en principe normal. Certains sujets présentent même une intelligence supérieure à la moyenne. (*C'est le cas d'un sujet de SCHEIE (130) dont le Q.I. est classé "near genius"*). Des traits psychotiques sont parfois mentionnés.

5 - Signes abdominaux

Il est fréquent de noter, chez les sujets atteints, un certain degré d'hypertrophie de la rate et du foie (*environ la moitié des cas*).

D'autre part, il est curieux de constater la fréquence avec laquelle surviennent des hernies ombilicales ou inguinales dont la cure chirurgicale est souvent suivie de récurrence.

6 - Les opacités cornéennes

Elles sont partie intégrante du syndrome et feront l'objet d'un paragraphe particulier.

E - EVOLUTION

L'un des caractères notables de l'affection est la lenteur de son évolution. Ce fait justifie la dénomination "spät HURLER" (*HURLER tardif*) qui était assignée à certains sujets,

probablement atteints de syndrome de SCHEIE.

La longévité, encore mal connue, peut en tout cas excéder cinquante ans.

F - SIGNES RADIOLOGIQUES

Les modifications radiologiques du syndrome de SCHEIE évoquent celles du syndrome de HURLER, avec cependant une intensité beaucoup moins marquée.

Les aspects courants sont :

- . une coxa valga
- . une obliquité radio-cubitale inférieure.

Mais ces modifications squelettiques sont surtout marquées au niveau des extrémités.

Les os du carpe, du métacarpe, du tarse et du métatarse ainsi que des phalanges peuvent présenter un aspect ostéoporotique avec raréfaction de la trame osseuse aboutissant parfois à la formation de microkystes.

Cet aspect est également fréquemment observé au niveau de l'extrémité inférieure du radius.

Les tissus mous périarticulaires paraissent augmenter de volume, en particulier au niveau des articulations interphalangiennes.

Les radiographies du crâne sont généralement normales, selle turcique comprise.

G - EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1 - Examen hématologique

Il est fréquent de constater, au cours des mucopolysaccharidoses, la présence d'inclusions cytoplasmiques dans différentes lignées cellulaires blanches du sang circulant ou de la moelle osseuse.

Différents types d'anomalies ont été décrits (81) :

a) Les cellules de GASSER sont des lymphocytes sanguins ou médullaires dans le cytoplasme desquels on note la présence de plusieurs vacuoles centrées par une inclusion violet foncé ou noir à la coloration de MAY-GRUNWALD-GIEMBA.

b) Les cellules de MITTWOCH sont des lymphocytes à vacuoles vides.

c) La cellule ou anomalie de ADLER concerne diverses lignées leucocytaires. On y observe de grandes granulations azurophiles.

d) La cellule de BUHOT, rencontrée dans la moelle osseuse, est une cellule plasmocytaire dont le noyau est décentré et dont le cytoplasme contient de nombreuses vacuoles à inclusions sombres.

e) La cellule de GASSER II s'observe également dans la moelle. Il s'agit de grosses cellules réticulaires contenant de nombreuses granulations azurobasophiles.

Dans le syndrome de SCHEIE la constatation de telles anomalies n'est pas rare, bien que moins fréquente que dans le HURLER. Quelquefois, les inclusions constatées ne peuvent être rapportées à un type classique.

2 - Biochimie urinaire

L'élimination urinaire anormale de M.P.S. est depuis longtemps un critère fondamental pour le diagnostic de mucopolysaccharidose.

En 1969, KAPLAN (67) établissait une classification basée sur la mucopolysaccharidurie. Quatre classes étaient envisagées, en plus du syndrome de MORQUIO dont l'excrétion, faite de kératane sulfate, était particulière.

a) Excrétion d'héparane sulfate correspondant au syndrome de SANFILIPPO.

b) Excrétion d'héparane sulfate et de dermatane sulfate en quantité sensiblement égale, correspondant au syndrome de HUNTER.

c) Excrétion d'héparane sulfate et de dermatane sulfate, la quantité de dermatane sulfate l'emportant nettement sur celle d'héparane sulfate. Cette classe correspond au syndrome de HURLER et au syndrome de SCHEIE, indissociables sur le plan de l'excrétion urinaire.

d) Excrétion exclusive de dermatane sulfate, correspondant au syndrome de MAROTEAUX-LAMY.

Dans une étude précédente, TERRY et LINCKER (139) (1964) avaient présenté des résultats similaires. Selon eux, les syndromes de SCHEIE et de HURLER, dont l'excrétion est constituée :

. d'héparane sulfate	20 %
. de dermatane sulfate ..	80 %

peuvent être différenciés biochimiquement.

Dans les syndromes de HUNTER et de HURLER, l'héparane sulfate précipite en sel de calcium avec une solution d'alcool à 10 %. Ce phénomène ne se produirait pas pour le syndrome de SCHEIE.

3 - Les biopsies

La biopsie de certains tissus faciles à obtenir (peau, conjonctive, beaucoup plus accessoirement cornée) peut se révéler d'un grand intérêt.

Ces biopsies permettent, d'une part des examens histologiques, histochimiques et ultrastructuraux, d'autre part elles sont les préliminaires indispensables aux cultures de fibroblastes dont l'intérêt est majeur.

Les résultats de ces biopsies ne diffèrent pas sensiblement de ceux obtenus dans le syndrome de HURLER.

a) Biopsie de peau

Elle est volontiers réalisée au niveau des phalanges, là où les téguments paraissent les plus remaniés.

Les colorations au Bleu alcyan et au Fer colloïdal/P.A.S. permettent la mise en évidence du dépôt anormal de M.P.S.

La coloration au Bleu de Toluidine objective en outre la métachromasie du matériel accumulé.

L'examen histologique et ultrastructural découvre des cellules de type fibrocyte ou phagocyte, vacuolisées dans le derme et l'épiderme.

b) Biopsie de conjonctive

SCHEIE (130) propose le développement de cet examen, aisément réalisable sous anesthésie locale.

Les cellules épithéliales sont le siège d'une importante vacuolisation.

On trouve dans le tissu conjonctif des monocytes conte-

nant des granules cytoplasmiques dont la nature mucopolysaccharidique est affirmée par la métachromasie au Bleu de Toluidine et la coloration verte au Fer colloïdal/P.A.S.

Cette dernière coloration teinte intensivement en vert les cellules à mucus de la conjonctive.

c) La biopsie cornéenne

Plus difficile à réaliser, elle se trouve obligatoirement limitée en superficie et en profondeur.

Elle objective :

- . une vacuolisation de certaines cellules de la couche basale de l'épithélium,

- . une altération marquée de la membrane de BOWMAN, interrompue par la présence de grandes cellules au cytoplasme vacuolisé,

- . une dissociation des lamelles collagènes,

- . un "gonflement" intense des kératocytes par des vacuoles contenant des granules identiques à ceux qui sont présents dans les cellules interrompant la membrane de BOWMAN.

Là aussi, les techniques au Bleu de Toluidine et au Fer colloïdal/P.A.S. affirment la nature du M.P.S. du matériel accumulé.

4 - Le test de REBUCK

Dans sa publication, SCHEIE (130) insiste sur la valeur de ce test qui étudie la réponse des cellules cutanées à une irritation non spécifique.

L'épiderme est abrasé à l'aide d'un rasoir sur une surface inférieure à 1 cm² ; un agent irritant (anatoxine diphtérique)

y est déposé. Une lamelle est appliquée sur cette "fenêtre" et laissée en place seize à vingt heures.

Cette lamelle est ensuite examinée au microscope. La présence de cellules mononucléaires (macrophages), contenant des inclusions basophiles cytoplasmiques, caractérise un test positif.

Ce test se révèle positif dans les mucopolysaccharidoses en général, et dans le syndrome de SCHEIE en particulier.

5 - Les cultures cellulaires

La mise en culture cellulaire de fibroblastes, le plus souvent d'origine cutanée, a amené des progrès décisifs dans la connaissance des mucopolysaccharidoses.

SIA YI-YUNG (60) résume ainsi l'intérêt des cultures de cellules somatiques :

a) Possibilité de mesures directes d'activités enzymatiques ou de métabolites dans les fibroblastes.

b) Mise en évidence de porteurs par la présence de granules métachromatiques.

c) Etude des cellules foetales issues du liquide amniotique, permettant un diagnostic prénatal.

d) "Cloning" des fibroblastes issus de mères hétérozygotes, porteuses d'affections liées au chromosome X.

De plus, ces cultures de fibroblastes permettent, comme nous l'avons déjà vu, des tests de correction métabolique croisée avec d'autres souches fibroblastiques.

Ce point sera développé dans le chapitre "DIAGNOSTIC".

H - DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE SCHEIE

1 - Diagnostic positif

Comme nous l'avons déjà vu, le diagnostic du syndrome de SCHEIE repose sur des critères cliniques, radiologiques, biologiques. L'argument le plus formel semble être apporté par les cultures de fibroblastes avec test de correction métabolique par des souches fibroblastiques d'origine connue.

Les fibroblastes cutanés du syndrome de SCHEIE sont normalisés par l'addition de fibroblastes d'origine différente (*sujets atteints de syndromes de HUNTER, SANFILIPPO, MAROTEAUX-LAMY ou sujets normaux*). La normalisation du déficit métabolique est objectivée par la diminution de l'incorporation de sulfate marqué au soufre radioactif. Cette correction métabolique peut également être obtenue par addition de plasma ou d'urine apportant ce qui a été nommé le "HURLER corrective Factor".

Par contre, l'adjonction de cellules provenant de sujets atteints de syndrome de HURLER ne modifie pas l'accumulation pathologique. Ce fait donne à penser que la même déficience enzymatique est à la base des syndromes de HURLER et de SCHEIE. Cette déficience est maintenant connue et concerne la α -L-iduronidase (4, 93, 149).

Le dosage de cet enzyme déficient est actuellement possible et tend à remplacer l'étude de la métachromasie des fibroblastes en culture, peu spécifique (57), ou leur fixation au soufre marqué.

Ce dosage est également applicable aux cellules obtenues par ponction amniotique pour un diagnostic prénatal (94, 113) et aux fibroblastes de sujets hétérozygotes.

2 - Diagnostic différentiel

Pour l'ophtalmologiste, le problème se pose de façon bien différente selon que :

- a) Les signes oculaires s'intègrent dans un tableau général comportant, en particulier, des modifications squelettiques.

Le diagnostic se pose alors :

- . principalement avec les autres mucopolysaccharidoses. On se reportera à ce sujet au TABLEAU III.
- . plus accessoirement, avec les affections du groupe voisin des mucolipidoses qui comportent parfois des modifications morphologiques évoquant celles des mucopolysaccharidoses et des opacités cornéennes. L'absence de mucopolysaccharidurie orientera vers une affection de ce groupe.

(Voir TABLEAUX V et VI).

- . à titre encore plus exceptionnel :
 - avec la cystinose ou syndrome de LIGNAC-FRANCONI, dû à un trouble du métabolisme de la méthionine, et qui comporte un nanisme avec rachitisme, une hépatosplénomégalie, une néphropathie avec hyperaminoacidurie. Les dépôts cornéens existent dans plus de 83 % des cas, et cela dès le plus jeune âge. Ils consistent en une myriade de fins cristaux brillants, jaunâtres, en forme d'aiguilles, situés dans les couches antérieures ou dans tout le stroma.
 - ou avec certaines xanthomatoses, comme la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN et la dystrophie dermo-chondro cornéenne de J. FRANCOIS (33), qui comportent des opacités cornéennes.

- b) Les signes oculaires paraissent isolés. Dans ce cas, l'éventail est évidemment plus large.

- . La découverte chez un jeune enfant d'un trouble cornéen doit faire éliminer en tout premier lieu l'éventualité d'un glaucome congénital.

Sept sur dix cas de SCHEIE étaient suspectés de présenter une telle affection.

L'examen tonométrique lèvera les doutes à ce sujet.

- . SCHEIE, dans sa description princeps, avait formulé l'hypothèse selon laquelle certains des cas présentés par MAUMENEE (96) comme "dystrophie cornéenne congénitale et héréditaire" pouvaient appartenir en fait au même cadre que ses propres observations. Il n'en était rien. MAUMENEE, reprenant ses observations (69), faisait la preuve qu'il n'y avait ni dépôt cornéen anormal M.P.S., ni excrétion urinaire de M.P.S., confirmant donc l'originalité de l'entité qu'il avait décrite.
- . D'autres dystrophies cornéennes héréditaires et familiales, caractérisées par un trouble parenchymateux, peuvent également prêter à confusion.

Parmi elles :

- la dystrophie cristalline de SCHNYDER, constituée de fines aiguilles à reflets rouge-vert, disposées en disque dans les couches antérieures du stroma.
- la cornea farinata
- la dystrophie tachée ou dystrophie de GROENOUW type II, transmise sur le mode récessif autosomal. Les opacités intéressent toute l'étendue et l'épaisseur cornéenne. A la phase d'état (*c'est-à-dire vers quarante ans*), elles sont constituées de taches plus ou moins confluentes, blanc-bleuté, de taille plus réduite en périphérie. Mais au début de l'affection, entre cinq et huit ans, elles sont faites de fines opacités grisâtres.

Fait très particulier, l'examen histopathologique révèle l'accumulation intra et extra-cellulaire de M.P.S. (73, 47, 121). Le trouble métabolique paraît exclusivement localisé à la cornée. Il n'y a en particulier pas d'excrétion urinaire anormale en M.P.S. Certains auteurs parlent de mucopolysaccharidose localisée.

I - TRAITEMENT

Dans l'ignorance du trouble métabolique causal des mucopolysaccharidoses, différentes thérapeutiques avaient été essayées sans grand succès (118) :

- . extraits thyroïdiens
- . corticoïdes : on espérait que la cortisone pourrait empêcher ou réduire l'incorporation du sulfate dans les M.P.S.
- . la vitamine A, car il semblait qu'elle réduisait le contenu en M.P.S. des fibroblastes en culture (20)
- . la carence en acide ascorbique : la vitamine C ayant in vitro un effet défavorable, on a essayé de priver en acide ascorbique des nouveaux-nés atteints de syndrome de HURLER ; leur développement psychomoteur en aurait été amélioré ...

En fait, aucune de ces thérapeutiques n'a vraiment fait la preuve de son efficacité.

Après découverte de déficiences enzymatiques précises, on misait de grands espoirs sur l'effet d'une thérapeutique substitutive. Les résultats encourageants obtenus in vitro par l'addition aux cultures cellulaires de plasma de sujet normal laissaient

entrevoir l'effet bénéfique de perfusion de plasma humain pour les sujets atteints de mucopolysaccharidose.

Bien que certains auteurs rapportent une amélioration clinique passagère (23), les résultats de ces perfusions furent peu convaincants (11, 30).

Cette thérapeutique a même été tentée chez les nourrissons pour lesquels le diagnostic de mucopolysaccharidose avait été établi avant que leur aspect physique ne fût modifié. Malgré les perfusions, l'évolution se fit vers l'apparition du phénotype habituel. Tout au plus le niveau de l'excrétion urinaire et sa composition furent-ils modifiés pendant la période de traitement, pour revenir à l'état antérieur peu après.

Les causes de ces échecs sont mal connues :

- Est-ce un problème quantitatif, le facteur spécifique correctif étant apporté en trop faible quantité dans le plasma ?

- Ou bien se produit-il des réactions antigéniques qui inactivent la protéine apportée ?

Quoi qu'il en soit, le problème du traitement préventif ou curatif reste à résoudre, et le traitement palliatif garde ses droits.

En ce qui concerne le syndrome de SCHEIE, dont les manifestations générales restent relativement peu importantes, le problème - en dehors d'interventions orthopédiques - est essentiellement ophtalmologique.

Il sera abordé à la suite des signes oculaires.

- CHAPITRE VI -

LES SIGNES OCULAIRES DU SYNDROME DE SCHEIE

Le syndrome de SCHEIE comporte, de façon constante, des signes oculaires au premier rang desquels se placent les opacités cornéennes qui ont motivé la description.

A - LES OPACITES CORNEENNES

1 - Fréquence

Ce symptôme est constamment retrouvé chez les sujets atteints de syndrome de SCHEIE.

2 - Date d'apparition

La date de survenue de ces opacités est relativement variable.

Parfois c'est le premier signe noté, plus souvent les signes articulaires, à type de limitation de la flexion des doigts, font pratiquer un examen somatique complet qui amène sa découverte.

Bien que pour sept des dix cas de SCHEIE le début des signes cornéens se situe au cours de la première année ou vers un an, l'âge moyen de survenue paraît plutôt se situer vers quatre à six ans.

3 - Signes fonctionnels

Les anomalies cornéennes sont, au début du moins, parfaitement asymptomatiques. Il n'y a en particulier jamais de phénomènes irritatifs ou douloureux.

L'acuité visuelle est longtemps respectée, ce qui explique la découverte parfois tardive de ce symptôme.

4 - Evolution

Toutes les études concordent pour admettre une lente progressivité des lésions avec l'âge.

La cornée prend un aspect laiteux, nuageux, visible à l'oeil nu.

L'acuité visuelle commence à se dégrader le plus souvent au cours de la seconde décade. Pendant cette période, la diminution de l'acuité visuelle paraît bien proportionnelle à l'intensité des lésions cornéennes. Des chiffres inférieurs à 1/10 sont couramment rencontrés.

Nous verrons que l'obstacle cornéen n'est pas le seul à pouvoir altérer la vision.

5 - L'examen à la lampe à fente

Cet examen, indispensable pour analyser les lésions cornéennes, doit obligatoirement être pratiqué chez tout sujet suspecté de présenter une mucopolysaccharidose. La présence ou l'absence d'opacité cornéenne peut en effet orienter le diagnostic. Le biomicroscope peut révéler des lésions infracliniques à un stade précoce.

1 - La cornée reste parfaitement avasculaire.

2 - Il n'y a aucun signe inflammatoire. La conjonctive a un aspect normal, il n'y a pas de cercle péricératique.

3 - La cornée paraît épaissie, oedémateuse.

4 - L'intensité du trouble est variable, souvent marquée au point

d'empêcher l'examen détaillé de la chambre antérieure, de l'angle iridocornéen. L'opacité n'est cependant jamais assez marquée pour masquer complètement la pupille, dont les réflexes sont conservés.

- 5 - La diminution de la transparence est due à la présence d'une multitude de fines opacités blanc-grisâtre, plus ou moins confluentes. Leur répartition dans toute l'épaisseur et la surface du stroma est sujette à variations. La densité est souvent plus forte en périphérie, le centre cornéen apparaissant plus clair. Quelquefois les couches antérieures du parenchyme sont relativement respectées, alors que dans d'autres cas ce sont elles qui sont électivement atteintes. Parfois, la répartition est parfaitement homogène.

Ainsi donc, il faut retenir la diffusion des lésions à tout le stroma, mais avec des variations possibles de densité.

- 6 - L'épithélium, le plus souvent normal, peut, tardivement, prendre un aspect de verre dépoli.
- 7 - L'endothélio-descemet a quelquefois une densité augmentée.

B - LA RETINOPATHIE PIGMENTAIRE

La survenue possible d'une rétinopathie pigmentaire, dans le cadre d'une mucopolysaccharidose, est connue depuis longtemps (14).

En ce qui concerne le syndrome de SCHEIE, les études sont peu nombreuses à ce sujet.

En 1960, FRANCOIS et de ROUCK (38) étudient l'E.R.G. dans la maladie de HURLER : quatre cas sont examinés.

Les deux premiers sont des HURLER typiques, leur E.R.G. est normal.

Les deux autres cas - deux frères âgés respectivement de seize et treize ans, au psychisme normal - seraient, selon NEWELL (107), des SCHEIE. Ces deux sujets présentent une héméralopie. Leur E.R.G. est de type rétinite pigmentaire. Pour le premier, dont l'acuité visuelle est de 1/10 à droite et 4/10 à gauche, il n'y a pas de réponse avec stimulation de 0,1 J, une faible réponse négative avec 0,6 J. Pour le jeune frère, dont l'acuité visuelle est de 6/10, l'E.R.G. est éteint.

FRANCOIS et de ROUCK concluent à une dégénérescence tapétorétinienne pour ces deux derniers cas.

Ils rapprochent ce fait des constatations histopathologiques au niveau rétinien, rapportées par LINDSAY (*oedème des cellules bipolaires et lésions typiques de rétinite pigmentaire*) et par NEWELL et KOISTINEN (108) (*gonflement des cellules ganglionnaires et bipolaires*), cela chez des sujets atteints de syndrome de HURLER.

De telles constatations histopathologiques manquent pour le syndrome de SCHEIE.

GILLS et al. (43) reprennent le problème sur une plus vaste échelle en 1965. Ils étudient les données du Fond d'oeil et de l'E.R.G. chez vingt et un sujets atteints de mucopolysaccharidoses (5 HURLER - 2 HUNTER - 2 SANFILIPPO - 3 MORQUIO - 9 SCHEIE).

Les résultats concernant les sujets atteints de syndrome de SCHEIE sont consignés dans le TABLEAU VII.

ETUDE DU F.O. ET DE L'E.R.G. DANS LE SYNDROME DE SCHEIE

d'après GILLS et al. (1965)

CAS	AGE années	SEXE	OPACITES CORNEENNES	F.O.	E.R.G.	LAW 16mV	HEMERALOPIE
1	2	F	discrètes	N	N	190	-
2	4	M	discrètes	N	N	170	-
3	6	F	discrètes	N	N	160	-
4	7	F	discrètes	N	N	150	-
5	10	F	discrètes	N	N	210	-
6	32	F	intenses	inexaminable	altéré	30	+
7	34	M	intenses	inexaminable	altéré	15	+
8	35	F	modérées	(mal vu, peu de pigment	altéré	80	+
9	48	M	modérées	(pigment le long des Vx.	altéré	40	+

T A B L E A U V I I

On constate donc que les malades âgés de moins de dix ans ont un Fond d'oeil normal, un E.R.G. normal et ne présentent pas d'héméralopie.

Par contre, pour quatre sujets âgés de plus de trente ans, la réponse E.R.G. est nettement diminuée.

L'examen du Fond d'oeil révèle la présence de remaniements pigmentaires. Ces quatre sujets présentent une héméralopie dont le début remonte à l'âge de vingt ans environ.

L'examen du champ visuel du dernier malade étudié est très démonstratif, car réduit à un îlot central de 5° cerclé par un scotome annulaire.

BESSIERE et al. (8) (1967, étudient un cas âgé de vingt huit ans : les opacités cornéennes sont très discrètes et l'acuité visuelle est normale ; l'examen du Fond d'oeil montre une très fine pigmentation au niveau du pôle postérieur ; la réponse E.R.G. est globalement diminuée, avec potentiels photopiques normaux mais potentiels scotopiques diminués.

Un cas de KONSTAS et al. (75) présente un E.R.G. normal.

LUNG (80) (1971), trouve un E.R.G. atteint chez trois sujets.

Ainsi donc, la survenue possible d'une rétinopathie pigmentaire, le plus souvent après vingt ans, peut également altérer la fonction visuelle des sujets atteints de syndrome de SCHEIE.

C - L'HYPERTONIE OCULAIRE

. SCHEIE, dans sa publication de 1962, note, dans la majorité de ses cas, un tonus oculaire à la limite supérieure de la normale, parfois supérieur à la normale.

Cependant, les mesures ont été effectuées à l'aide du tonomètre de SCHIÖTZ et, après comparaison des résultats obtenus avec différents poids, SCHEIE interprète ces chiffres élevés comme une conséquence de l'élévation de la rigidité sclérale.

D'ailleurs, l'élévation des chiffres tensionnels était parfaitement isolée, ne s'accompagnant d'aucun autre signe de glaucome.

. Une véritable hypertension oculaire est cependant observée chez deux malades de KOSKENOJA et SUVANTO (76) (1959) : deux soeurs, âgées respectivement de 47 et 55 ans, sont présentées avec le diagnostic de gargoylisme.

Selon plusieurs auteurs (MAROTEAUX, RAMPINI), il s'agit de syndrome de SCHEIE.

Dans le premier cas, l'hypertonie est évaluée à 65 mm Hg (SCHIÖTZ).

Le traitement a consisté à pratiquer l'ablation des deux cristallins. La tension oculaire droite est ainsi normalisée. Sur l'oeil gauche, une hypertension résiduelle a nécessité une cyclodialyse.

Dans le deuxième cas, l'hypertonie est connue depuis l'âge de 35 ans ; des chiffres de plus de 90 mm Hg ont été notés à plusieurs reprises. Le traitement a comporté diverses interventions (*iridectomies, cyclodiathermies*) qui se sont soldées par des

échecs ; l'évolution s'est faite vers la cécité.

. Chez deux malades, MC KUSICK (98) observe également une évolution glaucomateuse.

Le premier a présenté à l'âge de 51 ans un glaucome bilatéral avec angle étroit ou fermé.

Chez sa soeur, la même complication a été notée à l'âge de 40 ans. L'angle iridocornéen était, là aussi, étroit ou fermé.

L'éventualité d'un glaucome dans le cadre du syndrome de SCHEIE pourrait être rapprochée d'une interprétation pathogénique récente concernant le glaucome cortisonique.

Selon J. FRANCOIS et VICTORIA-TRONCOSO (39), les corticoïdes, en renforçant les membranes lysosomales, empêchent la libération des enzymes capables de dépolymériser les M.P.S. de l'angle iridocornéen. Ceux-ci, en s'hydratant, bloqueraient le trabeculum.

D - AUTRES SIGNES OCULAIRES

1 - Atrophie optique

La survenue d'une atrophie optique a parfois été signalée (71) ; elle pourrait être en relation avec une rétinopathie pigmentaire évoluée.

2 - Modification de la conjonctive

SCHEIE signale un certain degré d'épaississement de la conjonctive et une certaine perte d'élasticité lorsqu'elle est prise avec une pince.

Le même auteur prône d'ailleurs la biopsie conjonctivale pour le diagnostic de syndrome de HURLER et de ses variantes, compte tenu de la simplicité de sa réalisation.

3 - Signes orbitaires

Rappelons que le syndrome de SCHEIE peut comporter des modifications de la morphologie faciale (*Voir Chapitre V - paragraphe 4*), en particulier :

- . Hypertélorisme
- . Saillie des arcades sourcilières.

E - TRAITEMENT DES SIGNES OCULAIRES

En l'absence d'un traitement étiologique, le traitement des signes oculaires a essentiellement consisté à pratiquer des kératoplasties. Nous sommes en effet démunis devant la rétinopathie pigmentaire.

Il n'existe, dans la littérature, qu'un petit nombre de publications concernant des tentatives chirurgicales sur la cornée du syndrome de SCHEIE. Cependant, il ressort que toutes se sont soldées par un échec. Les kératoplasties, probablement toutes transfixiantes, furent en effet suivies de l'opacification rapide du greffon.

C'est en particulier le cas pour un malade de SCHEIE et pour un malade de LAHDENSUU (78) dont le diagnostic reste discuté (SCHEIE ou MAROTEAUX-LAMY).

La cause de ces échecs n'est pas connue. En l'absence de données histopathologiques, l'hypothèse la plus couramment admise est l'atteinte du greffon par le trouble métabolique du receveur.

Cette explication n'est cependant pas à l'abri de certaines critiques :

1 - On comprend mal la rapidité et l'intensité de l'opacification du greffon, compte tenu de la lenteur de l'évolution sur la cornée non greffée.

2 - Si toutes les tentatives de kératoplastie se sont soldées par des échecs dans le syndrome de SCHEIE, certaines autres ont été couronnées de succès dans d'autres mucopolysaccharidoses.

. Ainsi, ROSEN et al. (127) présentent deux cas de kératoplasties perforantes non suivies d'opacification du greffon, avec un recul de respectivement deux ans et trois ans, chez des sujets atteints selon les auteurs de syndrome de HURLER (MC KUSICK pense qu'il s'agit plutôt de MAROTEAUX-LAMY).

. GOLLANCE et d'AMICO (49) ont greffé un sujet atteint d'une mucopolysaccharidose atypique comportant une opacité cornéenne, une hépatomégalie, un retard mental et des anomalies cutanées, mais qui ne s'accompagnait pas d'excrétion urinaire anormale.

Le greffon transfixiant de l'oeil droit reste clair au bout d'un an. La kératoplastie perforante au niveau de l'oeil gauche est suivie d'un oedème du greffon avant la fin du premier mois : le traitement cortisonique parvient à juguler cet oedème, mais au prix de séquelles stromales importantes. Une seconde kératoplastie est donc réalisée six mois plus tard et sera suivie de succès. L'examen histopathologique du greffon prélevé lors de la seconde kératoplastie objective la présence d'une mé-tachromasie importante au niveau de la marge du greffon et du limbe du sujet receveur, sans accumu-

lation évidente de M.P.S. au niveau du greffon lui-même.

- . Mc KUSICK (98) cite une communication personnelle de KING. Ce dernier a réalisé, pour un sujet atteint de syndrome de HURLER, sur un oeil une kératoplastie perforante suivie d'un échec, et sur l'autre une kératoplastie lamellaire suivie de succès.

En résumé, les signes oculaires du syndrome de SCHEIE sont essentiellement représentés par des opacités cornéennes, le plus souvent évidentes.

Il existe également, de façon fréquente, une rétinoplas-
tie pigmentaire avec héméralopie qu'il faudra rechercher par l'é-
lectro-rétinogramme.

L'examen tonométrique éliminera l'éventualité plus rare
d'un glaucome.

O O

O

- CHAPITRE VII -

PRÉSENTATION DE L'OBSERVATION

L'observation que nous présentons a déjà fait l'objet d'une publication parisienne en 1971, dans les *"Archives Françaises de Pédiatrie"*, par G. LYON, S. ROSEMBERG et St. THIEFFRY (83).

Nous sommes entré en relation avec le Docteur P. MAROTEAUX, qui avait réalisé l'examen biochimique urinaire, et qui a bien voulu nous donner des renseignements complémentaires.

Nous reprendrons l'essentiel de cette publication pour ce qui concerne les signes généraux et les examens paracliniques.

Si nous présentons à nouveau ce cas, c'est parce que nous l'avons enrichi de l'étude ultrastructurale des lésions cornéennes.

A - SIGNES GENERAUX

Eddie R., actuellement âgé de 15 ans 1/2, est né au terme d'une grossesse normale, de parents non consanguins.

Un jeune frère est atteint de la même affection.

Le début de la maladie remonte à l'âge de trois ans ; il est marqué par une raideur et par des paresthésies des doigts.

Les années suivantes voient l'apparition d'une rétraction progressive des doigts et de difficultés articulaires au ni-

veau des poignets, des coudes et des épaules. Cependant, l'enfant a un développement psychique normal et même une vie normale.

Il est hospitalisé à l'âge de 6 ans dans le Service du Professeur THIEFFRY (*Hôpital Saint Vincent de Paul - PARIS*). Il mesure alors 1,17 m pour 17,6 kg. Il n'y a pas de dysmorphie évidente en dehors d'un discret retrognathisme et d'une dépression sternale basse.

Les modifications des mains sont déjà très marquées ; les doigts sont semi-fléchis et les articulations interphalangiennes paraissent élargies. Une limitation articulaire est notée au niveau des doigts, des poignets, des coudes, des épaules et des hanches.

L'enfant est porteur de cicatrices de cure de hernies inguinales ; il ne présente ni hépatomégalie ni splénomégalie.

Un souffle systolique relativement intense est perçu au niveau de l'aire endopexienne ; il irradie vers l'aisselle.

Les mêmes modifications morphologiques sont actuellement notées ; la déformation des mains s'est cependant accentuée avec aspect en griffes.

Le cou est court, la tête paraissant posée sur les épaules ; le retrognathisme persiste ; cependant, le faciès n'évoque nullement le gargoylisme.

Il existe un genu valgum net.

B - SIGNES RADIOLOGIQUES

L'examen radiologique objectivait, en 1971, de nombreuses modifications :

- . le col de l'humérus présente une forte angulation à sommet postérieur,
- . l'extrémité inférieure du radius est incurvée,
- . il existe un genu valgum
- . les os de la main ont un aspect ostéoporotique avec un aspect soufflé de la deuxième et troisième phalanges des trois doigts intermédiaires,
- . les os du tarse et du métatarse sont le siège des mêmes modifications,
- . les radiographies du crâne sont par contre normales.

C - EXAMENS DE LABORATOIRE

En 1971, l'examen du sang circulant était normal ; par contre, il était mis en évidence, dans la moelle sternale, des cellules de GASSER.

L'examen des urines révélait l'importance de l'excrétion en M.P.S. : des chiffres de 66,6 mg/l et 32,4 mg/l étaient enregistrés lors de deux dosages différents (*chiffres exprimés en mg d'acide glycuronique*).

La chromatographie en précisait la composition :

- . Dermatane-sulfate 70 %
- . Héparane-sulfate 30 %

D - SIGNES OCULAIRES

Eddie R. est vu pour la première fois par un ophtalmologiste en 1966. Il a six ans, les opacités cornéennes sont discrètes et n'altèrent pas sensiblement l'acuité visuelle qui est chiffrée 8 à 9/10 pour chaque oeil.

Il est ensuite suivi d'année en année au cours desquelles les opacités cornéennes deviennent plus intenses, macroscopiquement visibles. L'acuité visuelle se détériore progressivement.

L'enfant est adressé en consultation à la Clinique Ophtalmologique du "Pavillon C" (*Hôpital Edouard Herriot à LYON*) en octobre 1972.

L'acuité visuelle est réduite à 1/4 ODG, avec correction optique suivante :

. OD ($100^{\circ} + 0,75$) + 0,50
. OG ($80^{\circ} + 1,25$) + 0,75

Les cornées ont macroscopiquement un aspect laiteux, gris-bleuté.

L'examen à la lampe à fente révèle la présence, dans toute l'épaisseur de la cornée et sur toute son étendue, d'une multitude de fines opacités blanc-grisâtre, régulièrement espacées.

Du fait de sa plus grande épaisseur, la périphérie cornéenne paraît légèrement plus opaque, mais la densité semble partout identique.

En fente fine, les opacités provoquent une forte dif-

fraction à la lumière :

- . l'épithélium a un aspect normal, il ne prend pas la fluorescéine
- . la descemet ne paraît pas modifiée
- . l'intensité du trouble cornéen, bien qu'important, permet une certaine visibilité de l'iris et de la pupille. Cependant, la gonioscopie est impossible et le Fond d'oeil n'est pas examinable.

En novembre 1973, l'acuité visuelle a encore diminué. Elle est chiffrée à Parinaud 14 en vision de près. La scolarité est considérablement gênée.

L'examen à la lampe à fente objective l'accentuation des lésions cornéennes.

E - TRAITEMENT

Devant la détérioration progressivement croissante et importante de l'acuité visuelle, concurremment à la densification des lésions cornéennes, l'indication de kératoplastie fut posée.

Compte tenu du jeune âge du sujet et de l'incertitude des résultats des kératoplasties perforantes dans les mucopolysaccharidoses, il fut décidé de réaliser une kératoplastie lamellaire.

L'intervention fut pratiquée en novembre 1973 sur l'oeil gauche, sous anesthésie générale avec une intubation rendue difficile par la brièveté du cou.

Après application centrée d'un trépan de 8 mm, une dis-

section fut réalisée, à l'aide du scarificateur de DESMARRES et du couteau de PARKER, dans le plan stromal prédescémétique. Un greffon lamellaire de 8 mm de diamètre et d'épaisseur sensiblement égale fut réalisé sur un oeil prélevé aseptiquement moins de six heures après le décès du donneur, conservé dans une solution de chlormaphénicol à 1 %

Ce greffon fut maintenu en place par huit sutures de monofilament 10 x 0, régulièrement disposées, et dont les noeuds furent enfouis dans les lames cornéennes. Une injection sous-conjonctivale de chloramphénicol et de corticoïdes fut pratiquée en fin d'intervention.

Les suites furent tout à fait simples et les sutures furent retirées six semaines après l'intervention; elles étaient à la source d'un petit appel vasculaire. Le greffon était parfaitement clair.

L'acuité visuelle de l'oeil gauche était alors chiffrée à 4/10 faible, Parinaud 2 avec la correction ($80^{\circ} + 4,00$).

L'examen à la lampe à fente retrouvait les fines opacités poussiéreuses dans l'étroite zone prédescémétique restée en place.

L'examen du Fond d'oeil ne montrait pas d'anomalies.

Le greffon reste parfaitement transparent à ce jour.

Compte tenu de ce succès et d'une exotropie débutante au niveau de l'oeil droit, l'intervention sur le deuxième oeil fut décidée. Elle fut réalisée selon la même technique en juin 1975.

Le même succès fut obtenu après des suites sans problème.

- CHAPITRE VIII -

HISTOPATHOLOGIE ET ULTRASTRUCTURE DE LA CORNEE
DU SYNDROME DE SCHEIE

A - HISTOPATHOLOGIE

1 - Matériel et méthodes

Le matériel cornéen prélevé lors de la première kératoplastie a été immédiatement fixé dans le liquide de BOUIN, puis inclus dans la paraffine.

Diverses colorations ont été réalisées ; les plus intéressantes se sont révélées être les suivantes :

- . P.A.S.
- . Bleu Alcyan
- . Fuschine-paraldéhyde.

2 - Résultats

a) L'épithélium

L'épithélium cornéen a une épaisseur normale. La disposition des cellules basales ne présente pas de modifications.

Les observations à fort grossissement permettent de voir de fines granulations intracytoplasmiques, essentiellement juxta-nucléaires et au pôle apical des cellules basales de l'épithélium. Ces granulations sont colorées par le P.A.S., le Bleu Alcyan, la Fuschine-paraldéhyde ; on peut donc en déduire la nature mucopolysaccharidique.

b) La membrane de BOWMAN

La membrane de BOWMAN présente d'importantes modifica-

tions. Son épaisseur est presque partout réduite de façon importante ; par endroits, elle paraît même disparaître.

c) Le stroma

Si l'ordonnance des lamelles collagènes du stroma ne paraît pas modifiée, l'histologie permet la mise en évidence de dépôts interlamellaires anormaux.

Ces dépôts, composés de granules colorés par le Bleu Alcyan, le P.A.S., la Fuschine paraldéhyde, sont diffusément répartis dans le parenchyme mais prédominent de façon nette dans les couches sous-épithéliales. Ils sont, en particulier, relativement abondants aux endroits où la membrane de BOWMAN paraît s'interrompre.

d) L'endothélium et la membrane de DESCOMET n'ont bien évidemment pu être examinés puisque la kératoplastie était lamellaire.

B - ETUDE ULTRA-STRUCTURALE

1 - Matériel et méthodes

La cornée prélevée au cours de la seconde kératoplastie lamellaire a été immédiatement découpée et fixée dans le glutaraldéhyde à 2 %, à pH 7,4 et 500 mOsm.

Après rinçage au tampon cacodylate, elle a été post-fixée à l'osmium 1 % pendant une heure.

Les fragments ont ensuite été hydratés par l'éthanol, puis inclus dans une résine époxy (EPON).

Les coupes semi-fines et ultrafines ont été réalisées

par un ultra-microtome REICHERT OMU 2. Elles ont ensuite subi la double coloration à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb.

Les observations et photographies ont été effectuées sur un microscope électronique PHILIPS EM 300 (*Institut PASTEUR, LYON - E. TABONE*).

2 - Résultats

a) L'épithélium

Le cytoplasme des cellules épithéliales contient de nombreuses vacuoles. Ces vacuoles, qui ressortent en clair sur le cytoplasme, sont de petite taille, de forme arrondie. Leur contenu est le plus souvent hétérogène, constitué de matériel fibrillo-granulaire.

Un certain nombre de ces vacuoles contient, outre le matériel fibrillo-granulaire, une formation annulaire électriquement plus dense. Quelques rares vacuoles ont un contenu de densité électronique encore plus dense.

b) La membrane de BOWMAN

L'examen au microscope électronique confirme les altérations de la membrane de BOWMAN déjà notées en histologie classique. Son épaisseur est considérablement réduite, par endroits elle s'interrompt pratiquement. On observe à ce niveau des cellules allongées ovalaires contenant des vacuoles arrondies.

c) Le stroma

- LES KERATOCYTES -

Tous les kératocytes des stroma cornéens sont le siège d'altérations importantes. Le caractère dominant est leur vacuolisation intense.

Il existe cependant une graduation dans l'intensité des lésions : il est possible de reconnaître, dans certaines cellules, les structures cytoplasmiques habituelles, en particulier un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi très développés. D'autres cellules, par contre, sont tellement vacuolisées qu'elles apparaissent comme soufflées, aucune structure n'étant reconnaissable dans les minces bandes cytoplasmiques qui persistent à côté des vacuoles confluentes. Au maximum est réalisé un aspect de véritable squelette cellulaire déshabité, où il ne persiste que la membrane cellulaire et quelques traits de refend.

Les vacuoles sont habituellement de forme arrondie ou ovalaire. Leur taille est variable, à l'intérieur d'une cellule et d'une cellule à l'autre.

Le plus souvent, elles sont séparées les unes des autres ou juxtaposées, bien limitées par une membrane constituée de deux feuillets.

Parfois ces vacuoles sont confluentes et communiquent largement entre elles en réalisant de grandes vésicules à contours polycycliques, qui emplissent presque toute la cellule.

L'origine de ces vacuoles est difficile à établir avec certitude ; cependant, dans certaines cellules dont la vacuolisation est relativement modérée, il est possible de reconnaître des structures, de type appareil de Golgi et réticulum endoplasmique, particulièrement développées. Sur certaines images, il apparaît que les vacuoles ont pour origine une dilatation du réticulum.

L'analyse du contenu des vacuoles, lorsqu'elles ne sont pas électriquement vides, permet d'en distinguer plusieurs types :

- 1 - Certaines ont un contenu hétérogène, de densité électronique faible, d'aspect spumeux, fibrillo-granulaire.

- 2 - D'autres contiennent un matériel d'aspect homogène, de densité moyenne à forte.
- 3 - D'autres encore contiennent un matériel d'aspect muriforme, apparemment constitué de la juxtaposition de microvésicules à contenu plus ou moins sombre.
- 4 - Enfin, on rencontre dans quelques vacuoles des formations lamellaires feuilletées, arrondies, de taille variable, uniques ou multiples, juxtaposées dans une même vacuole. Ces figures évoquent les formations myéliniques.

Certaines vacuoles ont un contenu mixte, associant les aspects "1" et "4" ou "3" et "4".

Parfois, ces vacuoles semblent s'ouvrir à l'extérieur de la cellule et se déverser dans le parenchyme.

- LE PARENCHYME -

Si dans certains endroits le collagène a une structure normale, il existe dans d'autres une accumulation de substance amorphe qui paraît dissocier les faisceaux de collagène, lui donnant un aspect jaspé, tacheté de plages sombres. On rencontre en outre une accumulation anormale au voisinage des kératocytes, dont certains sont véritablement cernés par un manteau gris sombre de substance amorphe dont la densité paraît équivalente à celle des vacuoles à contenu homogène.

On rencontre également, soit en plein collagène, soit plus fréquemment à proximité des cellules, des vacuoles libres ou des groupes de vacuoles juxtaposées.

Enfin, on peut observer des plages de collagène ayant une périodicité inhabituelle, réalisant des images en échelle.

Rappelons que le matériel soumis à l'examen ultrastructural ne comportait ni l'endothélium ni la membrane de DESCOMET.

C - COMMENTAIRES

Il est intéressant de comparer nos résultats histologiques et ultrastructuraux avec ceux d'autres auteurs et concernant des affections voisines.

1 - En ce qui concerne l'histologie classique, nos résultats sont tout à fait cohérents d'une part avec ceux obtenus par SCHEIE et al. (130) dans le syndrome de SCHEIE, d'autre part avec ceux d'autres auteurs dans les mucopolysaccharidoses et en particulier ceux de POULIQUEN et al. (120) dans le syndrome de HURLER.

Toutes les observations sont concordantes et comportent des granulations dans les cellules basales de l'épithélium, des altérations de la membrane de BOWMAN, des dépôts prenant les colorants des M.P.S. dans le stroma.

2 - Pour la microscopie électronique, les éléments de comparaison manquent pour le syndrome de SCHEIE ; il est cependant intéressant de comparer les lésions que nous avons observées avec celles qui ont été décrites dans d'autres mucopolysaccharidoses (21, 42, 70, 72, 95, 120, 122, 124, 127, 142).

Ces lésions sont en effet relativement stéréotypées. Elles existent même, mais à un moindre degré, dans les cas où la cornée apparaît cliniquement transparente comme dans le syndrome de HUNTER (42).

Les caractères communs et constants sont la vacuolisation des kératocytes et les altérations de la membrane de BOWMAN.

Le matériel accumulé dans les vacuoles des kératocytes est pratiquement toujours composé de deux types distincts :

- a) Matériel fibrillaire ou fibrillo-granulaire dont la nature paraît être mucopolysaccharidique.
- b) Matériel lamellaire, dont la nature glycolipidique est apportée par l'histochimie.

A ces deux aspects constants s'ajoutent parfois des granules de très forte densité électronique accolés à la membrane limitante de certaines vacuoles. Parfois aussi certaines vacuoles sont décrites comme ayant un contenu d'aspect homogène (142).

. Plusieurs auteurs considèrent ces vacuoles comme directement dérivées de l'appareil de Golgi, de l'ergastoplasme ou du réticulum endoplasmique (POULIQUEN et al. (120) - REIM (124)). KENYON, QUIGLEY et coll. (71), dans une étude portant sur la peau et la conjonctive des différentes mucopolysaccharidoses, interprètent les vacuoles comme des lysosomes dérivés de l'appareil de Golgi.

. Le matériel accumulé dans les cellules et autour des cellules (dans des vacuoles ou à l'état libre) est pour tous les auteurs, sauf pour KLIKA et KLOUCEK (72), d'origine cellulaire. Certains décrivent même des images de pinocytose inverse.

. Si pour certains auteurs le collagène ne paraît pas modifié, d'autres observent, outre l'accumulation de matériel dissociant les faisceaux de collagène, des altérations du collagène lui-même. En particulier, GHOSH et al. (42) et MATSUDA et al. (95) publient des images de collagène à longue périodicité. Le tropocollagène s'organise normalement en collagène avec décalage des protofibrilles de 640 Å ; dans certains cas, sous l'influence de facteurs mal connus, le tropocollagène forme des protofibrilles

qui s'agencent en restant en phase. La périodicité est alors égale à la longueur d'un élément de tropocollagène, soit 2800 Å (CARASSO et al. (17)). C'est le "Fibrous Long Spacing Collagen" (F.L.S.) des auteurs anglo-saxons.

Les cellules renfermant des vacuoles à contenu lamellaire seraient des cellules vieillies contenant des produits indestructibles, glycolipidiques, dûs à la dégénérescence secondaire des cellules pour POULIQUEN, dûs au métabolisme anormal des M.P.S. pour KENYON et coll.

On peut expliquer la perte de transparence cornéenne, comme le font KENYON et coll. (70), TOPPING et coll. (142), par la théorie de GOLDMAN (48) : il se produirait une diffraction de la lumière et une perte de transparence lorsque la distance entre les lamelles collagènes dépasse 2000 Å.

Au total, nos observations viennent corroborer celles déjà obtenues dans d'autres mucopolysaccharidoses, en particulier dans le syndrome de HURLER qui a pour base le même déficit enzymatique.

Notons toutefois que, dans notre observation, les structures feuilletées intravacuolaires étaient beaucoup moins nombreuses et beaucoup moins élaborées que dans l'observation de dystrophie cornéenne de syndrome de HURLER, présentée par POULIQUEN et al. (120), où il existait des images pseudo-myéliniques en bulbe d'oignon particulièrement nettes.

O O

O

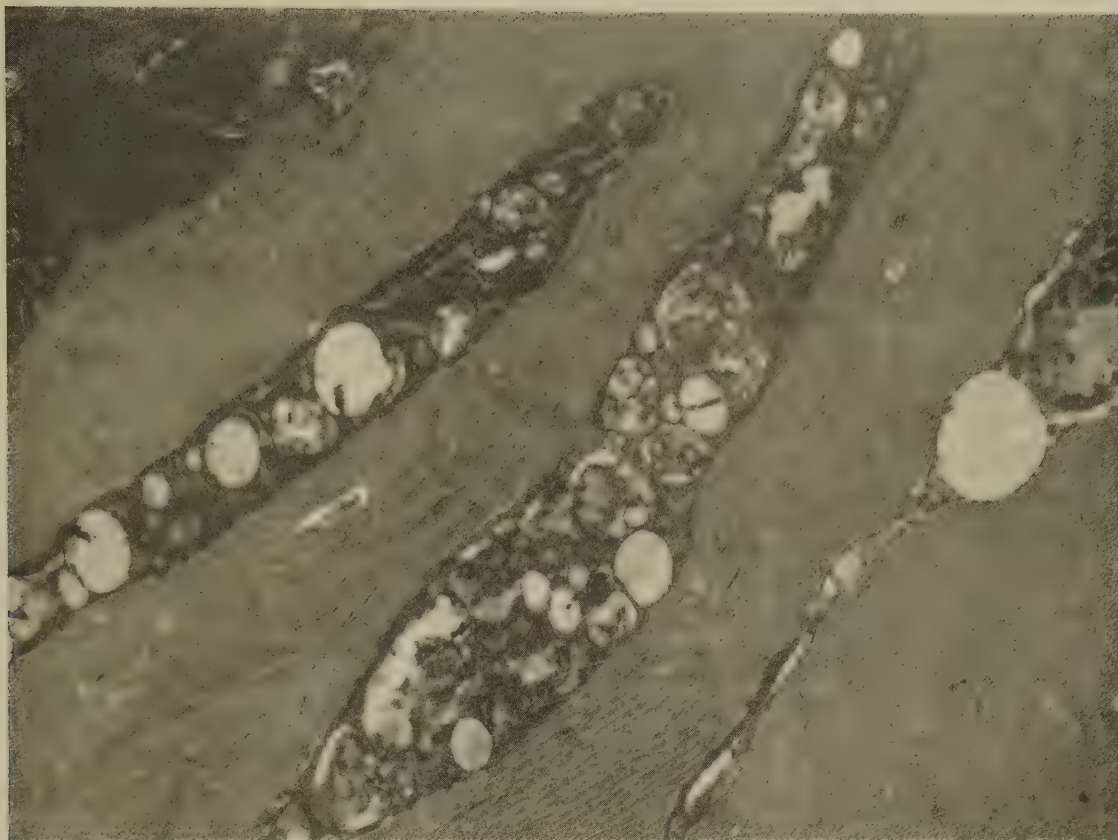


Photo A - Fibrocytes au niveau de la Bowman et du stroma sous-épithélial (x 15 000)

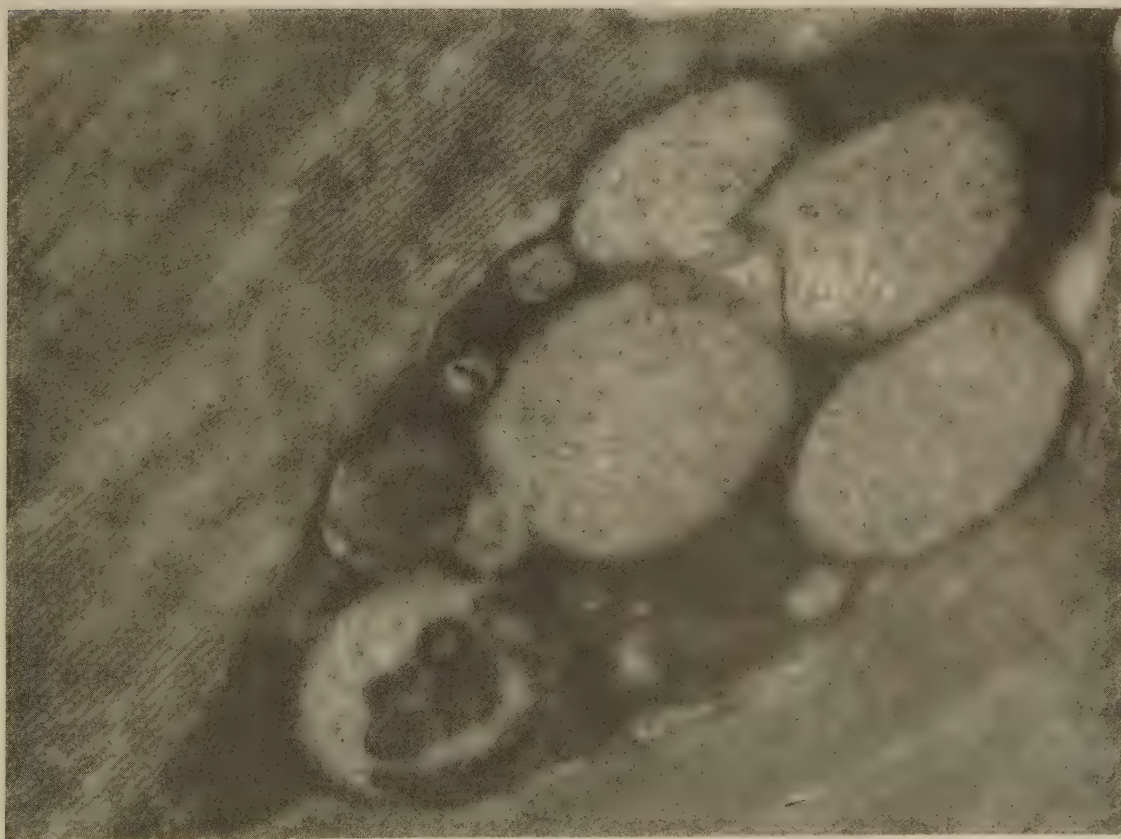


Photo B - Détail des vacuoles d'un kératocyte (x 70 000)

C O N C L U S I O N S

Le syndrome de SCHEIE est une mucopolysaccharidose, c'est-à-dire une thésaurismose dans laquelle la déficience d'une protéine enzymatique, normalement présente dans les lysosomes, entraîne l'accumulation anormale de mucopolysaccharides acides dans les tissus.

Cette affection, distincte du syndrome de HURLER, en est génétiquement très proche. Ces deux maladies ont d'ailleurs en commun, outre de nombreux signes cliniques, la même déficience enzymatique.

Le syndrome de SCHEIE intéresse tout particulièrement l'ophtalmologiste car les opacités cornéennes précoces peuvent en amener la reconnaissance. Il peut exister par ailleurs une rétinopathie pigmentaire de survenue plus tardive.

Malgré les résultats encourageants "in vitro", la thérapeutique substitutive est actuellement décevante en clinique. Aussi une thérapeutique chirurgicale, à type de kératoplastie, peut-elle être justifiée, ne serait-ce que pour sauvegarder l'acuité visuelle dans l'attente d'un traitement étiologique efficace.

O O
O

Le Président de la Thèse,
R. HUGONNIER

Vu, Le Directeur de l'U.E.R.
Sud-Ouest,
J.M. ROBERT

Vu et Permis d'imprimer
LYON, le 22 Mars 1976

Le Président de l'Université
Claude Bernard
Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales
D. GERMAIN

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - ANSETH A., LAURENT T.C.
Polysaccharides in normal and pathologic corneas.
Invest. ophthalm. I, 195-201. 1962.
- 2 - AUSTIN J.H.
Mental retardation. Metachromatic leucodystrophy.
In CARTER C.H. Medical aspects of mental retardation.
THOMAS ed. Springfield (Ill) 768-813. 1965
- 3 - BACH G., EISENBERG jr F., CANTZ M. and NEUFELD E.F.
The defect in the Hunter syndrome : deficiency of
sulfohyduronate sulfatase.
Proc. Nat. Acad. Sci. 70, 2134-2138. 1973.
- 4 - BACH G., FREIDMAN R., WEISSMANN B. and NEUFELD E.F.
The defect in the Hurler and Scheie syndromes :
déficiency of α -L-iduronidase.
Proc. Nat. Acad. Sci. 69-8, 2048-2051. 1972
- 5 - BADOUAL J.
Les Mucopolysaccharidoses.
Presse méd. 74, 2835. 1966.
- 6 - BARTON R.W. and NEUFELD E.F.
The Hurler corrective factor. Purification and
some properties.
J. biol. chem. 246. 7773. 1971.
- 7 - BERMAN E.R., LIVINI N., SAPHIRA E., MERIN S. and LEVIJ I.S.
Congenital corneal clouding with abnormal systemic
storage bodies. A new variant of mucopolipidosis.
J. Pediatr. 84, 519. 1974.
- 8 - BESSIERE E., VERIN P., LE REBELLER M.J. et DESCAMPT F.
Variations sur le gargoylisme à propos d'un cas
de "Spät Hurler".
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 67-II, 1018-1024. 1967.
- 9 - BLANCK M.F.
La mucopolipidose type II ou maladie des cellules
à inclusions.
Bull. Soc. Ophtal. Fr. 73-I. 55-62. 1973.
- 10 - BOISSE J.
Le syndrome de Hurler-Hunter.
Méd. Infant. 75-2. 107-119. 1968.
- 11 - BOOTH C.W. and NADLER H.K.
Plasma infusions in an infant with Hurler's syndrome.
J. Pediatr. 82-2. 273-278. 1973.

- 12 - BOREL J, et BAJOLLE F.
Les mucopolysaccharidoses acides et leur pathologie.
Ann. Méd. REIMS. 4. 135-141. 1967.
- 13 - BRANTE G.
Gargoylism : a mucopolysaccharidosis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 4. 43. 1952.
- 14 - BROWN S. and KUWABARA T.
Peripheral corneal opacification and skeletal deformities.
Arch. Ophthalmol. 83, 667. 1970.
- 15 - CAPOTORTI L., MANCUSO, IANNAcone G.
La mucopolisaccaridosi del tipo V (sindrome di Ullrich-Scheie)
nel bambine. Descrizione di due casi di prospettive terapeutische.
Minerva Pediatr. 27-8, 490-495. 1975.
- 16 - CAQUET N.
Les mucopolysaccharidoses.
Clin. Ophthalmol. 1, 129-136. 1968.
- 17 - CARASSO N., FAVARD P., OBERLIN A.
Biocristallographie in C. MAGNAN.
Traité de microscopie électronique. Hermann. Paris. 1119-1206. 1961
- 18 - CONSTANTOPOULOS G., DEKABAN A.S. and SCHEIE H.G.
Heterogeneity of disorders in patients with corneal clouding,
normal intellect and mucopolysaccharidosis.
Amer. J. Ophthalmol. 72-6, 1106-1117. 1971.
- 19 - DANES B.S. and BEARN A.G.
Hurler's syndrome. A genetic study in cell culture.
J. Exp. Med. 123-1. 1966.
- 20 - DANES B.S. and BEARN A.G.
Hurler's syndrome. Conséquence of retinol (vitamine A alcohol)
on cellular M.P.S. in cultured human skin fibroblasts.
J. Exp. Med. 124, 1181-1198. 1966.
- 21 - DESVIGNES P., POULIQUEN Y., LEGRAS M. et GUYOT J.D.
Aspect clinique, examen histologique et structural d'une
cornée dystrophique de maladie de Hurler.
Bull. Mem. Soc. Franc. Opht. 80, 43. 1967.
- 22 - DI FERRANTE N. and RICH C.
The M.P.S. of normal human urine.
Clin. Chim. Acta. I, 519-524. 1956.
- 23 - DI FERRANTE N., NICHOLS B.L., DONNELLY P.V., NERI G., HRGOVCIC R.
and BERGLUND R.K.
Induced degradation of glycosaminoglycans in Hurler's and
Hunter's syndromes by plasma infusions.
Proc. Nat. Acad. Sci. 68, 303. 1971.

- 24 - DORFMAN A. and LORINCZ A.E.
Occurrence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler syndrome.
Proc. Nat. Acad. Sci. 43, 443. 1957.
- 25 - DORFMAN A. and MATALON R.
The mucopolysaccharidoses. In STANBURY J.B., WYNGAARDEN J.B. and FREDRICKSON D.S. The metabolic basis of inherited disease. Ed. 3. N.Y. MC GRAW-HILL BOOK Co. pp 1218-1272. 1972.
- 26 - DURAND P., BORRONE C. and DELLA CELLA G.
Fucosidosis.
J. Pediatr. 75, 665-674. 1969.
- 27 - DYGGVE H.V., MELCHIOR J.C. and CLAUSEN J.
Morquio-Ullrich's disease. An inborn error of metabolism ?
Arch. Dis. Childh. 37, 525. 1962.
- 28 - EMERIT I., MAROTEAUX P. et VERNANT P.
Deux observations de mucopolysaccharidose avec atteinte cardiovasculaire.
Arch. Franc. Pediatr. 23, 1075. 1966.
- 29 - EMERY J.M., GREEN W.R., WYLLER R.G. and HOWELL R.R.
GM1 gangliosidosis : ocular and pathological manifestations.
Arch. Ophthalm. 85, 177. 1971.
- 30 - ERICKSON R.P., SANDMAN R., ROBERTSON W. and EPSTEIN C.J.
Inefficacy of fresh frozen plasma therapy of mucopolysaccharidosis II.
Pediatrics. 50, 693. 1972.
- 31 - FERGUSON-SMITH M.A., DUNCAN D.M., LOGAN R.W., HALL F., WUSTMAN F.S. and HARPER P.S.
Antenatal diagnosis of mucopolysaccharidoses.
Lancet II, 45. 1973.
- 32 - FRANCESCHETTI A., FRANCOIS J. and BABEL J.
Les hérédodégénérescences chorio-rétiniennes (dégénérescences tapétorétiniennes).
Vol. 2. Paris Masson & Cie, pp 998-1000. 1963.
- 33 - FRANCOIS J.
Dystrophie dermo-chondro-cornéenne familiale.
Ann. Oculist. (Paris) 182, 409. 1949.
- 34 - FRANCOIS J.
Ocular manifestations in aminoacidopathies. In FRANCOIS J. : Aminoacidopathies, immunoglobulinopathies, neurogenetics and neuroophthalmology. Third cong. neurogenetics and neuroophthalmology Brussels 1970.
Monogr. Human genet. KARGER publ. Basel. 6, 99-113. 1972.

- 35 - FRANCOIS J.
Ocular manifestations of the mucopolysaccharidoses.
Ophthalmologica. 169, 345-361. 1974.
- 36 - FRANCOIS J.
Ocular manifestations of inborn errors of carbohydrate
and lipid metabolism.
Bibl. Ophthal. S. KARGER Publ. Basel. n° 4, 161-169. 1974.
- 37 - FRANCOIS J.
Prévention des manifestations oculaires dans les erreurs
innées du métabolisme.
Ann. Oculist. 208, 825-835. 1975.
- 38 - FRANCOIS J. et De ROUCK A.
L'E.R.G. dans la maldie de Hurler.
Ophthalmologica. 139, 45-55. 1960.
- 39 - FRANCOIS J. et VICTORIA-TRONCOSO V.
Mucopolysaccharides et hypertension oculaire
(pathogénie du glaucome cortisonique).
Ann. Oculist. (Paris). 207, 625-641. 1974.
- 40 - FREDERICKSON D.S.
Hereditary sustemic diseases of metabolism that affect the eye.
In MAUSOLF F.A. : The eye in systemic diseases.
The C.V. MOSBY Co. Publ. Saint Louis 8, 33. 1975
- 41 - FUKUNAGA K., TAMAI A., WATANABE T. and FUJINAGA Y.
A case of Hurler's syndrome (Scheie syndrome).
Jap. J. Clin. Ophthal. 25, 1405-1411. 1971.
- 42 - GHOSH M. and MC CULLOCH C.
The Morquio syndrome : light and electron microscopic findings
from two corneas.
Canad. J. Ophthal. 9, 445-452. 1974.
- 43 - GILLS J.P., HOBSON R., HANLEY W.B. and MC KUSICK V.A.
Electroretinography and fundus oculi findings in Hurler's
disease and allied mucopolysaccharidoses.
Arch. Ophthal. (Chicago). 74-5, 596-603. 1965.
- 44 - GOLDBERG M.F.
A review of selected inherited corneal dystrophies associated
with systemic diseases. In BERGSMA : The clinical delineation
of birth defects.
VIII Eye. Orig. Art. Ser. pp 13-25. Williams & Wilkins,
Baltimore. 1971.
- 45 - GOLDBERG M.F., COTLIER E., FICHENSCHER L.G., KENYON K., ENAT R.
and BOROWSKY S.A.
Clinical, biochemical and electron microscopic study of a new
autosomal recessive storage disease.
Arch. Intern. med. 128, 387. 1971.

- 46 - GOLDBERG M.F. and DUKE J.R.
Ocular histopathology in Hunter's syndrome.
Arch. Ophthalm. (Chicago) 77, 503. 1967.
- 47 - GOLDBERG M.F., MAUMENEE A.E. and MC KUSICK V.A.
Corneal dystrophies associated with abnormalities of
mucopolysaccharides metabolism.
Arch. Ophthalm. (Chicago) 74-4, 516-520. 1965.
- 48 - GOLDMAN J.N., BENEDEK G.B., DOHLMAN C.H. and KRAVITT B.
Structural alterations affecting transparency in swollen
human corneas.
Invest. Ophthalm. 7, 501. 1968.
- 49 - GOLLANCE R.B. and D'AMICO R.A.
Atypical mucopolysaccharidosis and successful keratoplasty.
Amer. J. Ophthalm. 64-4, 707-716. 1967.
- 50 - GOODMAN G.
Night-blinding anomalies and diseases. In BEARD C. Symposium
on congenital anomalies of the eye.
The C.V. MOSBY Co. Saint Louis p. 313. 1968.
- 51 - GORDON N.
Metabolic disorders affecting vision. In GARDINER P., MC KEITH R.
and SMITH U. Aspects of developmental & paediatric ophthalmology.
Lavenham Press Ltd. London. Clin. Dev. Med. 32, 91-95. 1969.
- 52 - GOUX J.P. et KALLAY O.
Les complications oculaires des erreurs congénitales du
métabolisme. (Rapport Soc. Belge Ophtal.)
Bull. Soc. Belge Ophtal. 157-I, 310 pp. 1971.
- 53 - GRAYSON M. and KEATES R.H.
Manual of diseases of the cornea.
J. & A. CHURCHILL Ltd. Publ. London. p. 136-148. 1969.
- 54 - HALL M.O. and HELLER J.
Mucopolysaccharides of the retina.
In STRAATSMA B.R. and. coll. : The retina.
Univ. California Press Publ. Berkeley
UCLA Forum Med. Sci. 8, 211-224. 1969.
- 55 - HERS H.G.
Inborn lysosomal diseases.
Gastroenterology. 48, 625-633. 1965.
- 56 - HONRUBIA F.M. et VILLANUEVA A.
Sindrome de Scheie.
Arch. Soc. Esp. Oftal. 34-12, 1141-1146. 1974.
- 57 - HORS-CAYLA M.C. et MATOREAUX P.
Etude des glycosaminoglycans de cellules hybrides et de fibro-
blastes et de mucopolysaccharides, signification de la métachromasie.
Ann. Biol. Clin. 32, 103-108. 1974.

- 58 - HORSCH K.
Über hereditäre degenerative Osteoarthropathie.
Arch. Orthop. Chir. 34, 536-543. 1934.
- 59 - HORTON W.A. and SCHIMKE R.N.
A new mucopolysaccharidosis.
J. Pediatr. 77, 252. 1970.
- 60 - HSIA YI-YUNG D.
The aminoacidopathies. In FRANCOIS J. : Aminoacidopathies, immunoglobulinopathies, neurogenetics and neuro-ophthalmology. Cong. Neuro-genetics and neuro-ophtalmology. Brussels. 1970.
Monogr. Human. Genet. 6, 10-21. 1972.
- 61 - HUNTER C.
A rare disease in two brothers.
Proc. Roy. Soc. Med. 10, 104. 1917.
- 62 - HURLER G.
Über einen typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelett-system.
Z. Kinderheilk. 24, 220. 1919.
- 63 - JEANLOZ R.W.
The nomenclature of mucopolysaccharides.
Arthritis. & Rheumat. 3, 233. 1960.
- 64 - JENSEN O.A.
Ocular histopathology of gargoylism (Trans Danish Ophthal. Soc. Arhus, May 2-3. 1970)
Acta Ophthal. Kon. 49-3, 490. 1971.
- 65 - JENSEN O.A.
Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo's syndrome)
Histochemical examination of the eyes and brain with a survey of the litterature.
Acta Path. Microbiol. Scand. 79A, 257-273. 1971.
- 66 - JUIF J.G., BERLAND H. et RUFF R.
Aspects cliniques et biologiques des sphingolipidoses.
In XXII^e Congrès de l'Association des Pédiatres de langue française - T. 3 : Mucopolysaccharidoses et sphingolipidoses.
Exp. Scient. Franc. Paris. 1970.
- 67 - KAPLAN D.
Classification of the mucopolysaccharidoses based on the pattern of mucopolysacchariduria.
Amer. J. Med. 47, 721-729. 1969.
- 68 - KENNEALY E.V.
The ocular manifestations of gargoylism.
Amer. J. Ophthal. 36, 663. 1953.
- 69 - KENYON K.R. and MAUMENEE A.E.
The histological and ultrastructural pathology of congenital hereditary corneal dystrophy : A case report.
Invest. Ophthal. 7, 475. 1968.

- 70 - KENYON K.R., TOPPING T.M., GREEN W.R. and MAUMENEE A.E.
Ocular pathology of the MAROTEAUX-LAMY syndrome
(Systemic mucopolysaccharidosis type VI)
Amer. J. Ophthalm. 73-5, 718-741. 1972.
- 71 - KENYON K.R., QUIGLEY H.A., HUSSELS I.E., WYLLIE R.G. and GOLDBERG M.F.
The systemic mucopolysaccharidoses. Ultrastructural and
histochemical studies on conjunctiva and skin.
Amer. J. Ophthalm. 73-6, 811-833. 1972.
- 72 - KLIKA E. et KLOUCEK F.
L'histochimie et l'ultrastructure de la cornée dans un cas
de gargoylisme.
Ophthalmologica. 151-5, 568-579. 1966.
- 73 - KLINTWORTH G.K. and VOGEL F.S.
Macular corneal dystrophy : an herited acid M.P.S. storage
disease of the corneal fibroblasts.
Amer. J. Path. 45, 565-586. 1964.
- 74 - KNUDSEN A.G., DIFFERRANTE N. and RICH J.E.
The effect of leukocyte transfusion in a child
with mucopolysaccharidosis II.
Proc. Nat. Acad. Sci. 68, 820. 1971.
- 75 - KONSTAS P., ICONOMOU A., MINAS B. and TSITROS A.
An atypical case of Hurler's syndrome (Scheie's syndrome).
Arch. Soc. Ophthalm. Grèce 16, 111-118. 1967.
- 76 - KOSKENOJA M. and SUVANTO E.
Gargoylism. Report of adult form with glaucoma in two sisters.
Acta Ophthalm. 37, 223. 1959.
- 77 - KRESSE H. and NEUFELD E.F.
The Sanfilippo A corrective factor.
J. Biol. Chem. 247, 2164. 1972.
- 78 - LAHDENSUU S.
Fälle der sogenannte Pfaundler-Hurlersche krankheit
(dysostosis multiplex).
Mschr. Kinderheilk. 92, 340. 1943.
- 79 - LEROY J.G., SPRANGER J.W., FEINGOLD M., OPITZ J.M. and CROCKER A.C.
I-cell disease ; a clinical picture.
J. Pediat. 79, 360-365. 1971.
- 80 - LEUNG L.S.E., WEINSTEIN G.W. and HOBSON R.R.
Further electroretinographic studies of patients with
mucopolysaccharidoses. In BERGSMA. The clinical delineation
of birth defect VIII.
Eye. Orig. Art. Ser. pp. 32-40. WILLIAM & WILKINS. Baltimore. 1971
- 81 - LOEB H, CREMER N. et DENOLIN-REUBENS R.
Etude clinique des mucopolisaccharidoses.
In XXIIè Cong. Assoc. Pediat. Langue Franc. Strasbourg. Sept. 1969
Volume 3 : Mucopolysaccharidoses et sphingolipidoses.
Exp. Scient. Franc. Paris. 1970.

- 82 - LOWRY R.B. and RENWICK D.H.G.
Relative frequency of the Hurler and Hunter syndromes.
New Engl. J. Med. 284, 221. 1971.
- 83 - LYON G., ROSEMBERG S. et THIEFFRY St.
Une forme rare de mucopolysaccharidose chez l'enfant,
à rapprocher du Hurler tardif et du syndrome de Scheie.
Arch. Franc. Ped. 28, 83-94. 1971.
- 84 - MANLEY G. and WILLIAMS U.
Urinary excretion of glycosaminoglycans in the various
form of gargoylism.
J. Clin. Path. 22, 67-75. 1969.
- 85 - MAROTEAUX P.
Zum problem der Spät-Hurler. In Dysostosen.
WIEDMANN H.R. Ed. Stuttgart, G. FISCHER pp. 25, 1966.
- 86 - MAROTEAUX P.
Les syndromes apparentés à la maladie de Hurler.
Med. Infant. 74-10, 783-788. 1967.
- 87 - MAROTEAUX P.
Maladies osseuses de l'enfant.
FLAMMARION-Médecine-Sciences PARIS. 246-272. 1974.
- 88 - MAROTEAUX P. et HORS-CAYLA M.C.
Le problème biologique des mucopolysaccharidoses.
Ann. Biol. Clin. 28, 111-114. 1970.
- 89 - MAROTEAUX P., HORS-CAYLA M.C. et PONT J.
La mucolipidose du type II.
Presse Med. 78-4, 179. 1970.
- 90 - MAROTEAUX P. and LAMY M.
Hurler's disease, Morquio's disease and related
mucopolysaccharidoses.
J. Pediat. 67-2, 312-323. 1965.
- 91 - MAROTEAUX P. et LAMY M.
La pseudo-polydystrophie de Hurler.
Presse Méd. 74, 2889. 1966.
- 92 - MAROTEAUX P., LEVEQUE B., MARIE J. et LAMY M.
Une nouvelle dysostose avec élimination urinaire de
chondroïtine-sulfate B.
Presse Méd. 71, 1849-1852. 1963.
- 93 - MATALON R. and DORFMAN A.
Hurler's syndrome, an α -L-iduronidase deficiency.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 47, 959. 1972.
- 94 - MATALON R. and DORFMAN A., NADLER H.
A chemical method for the antenatal diagnosis of
mucopolysaccharidoses.
Lancet, 1, 798. 1972.

- 95 - MATSUDA H., SATAKE Y., KATSUMATA H.
Ultrastructural observations on the cornea of Hurler syndrome.
Acta Soc. Ophth. Jap. 74, 47. 1970.
- 96 - MAUMENEE A.E.
Congenital hereditary corneal dystrophy.
Amer. J. Ophthal. 50, 1114. 1960.
- 97 - MC KUSICK V.A.
The nosology of mucopolysaccharidoses.
Amer. J. Med. 47, 730. 1969.
- 98 - MC KUSICK V.A.
Heritable disorders of connective tissue.
4th. Ed. The C.V. Mosby Co. Saint Louis. pp. 521-686. 1972.
- 99 - MC KUSICK V.A., KAPLAN D., WISE D., HANLEY W.B., SUDDARTH S.B.,
SEVICK M.E. and MAUMENEE A.E.
The genetic mucopolysaccharidoses.
Medicine Baltimore. 44, 445. 1966.
- 100 - MC KUSICK V.A., HOWELL R.R., HUSSELS I.O., NEUFELD E.F. and
STEVENSON R.E.
Allelism, non-allelism and genetic compounds among the
mucopolysaccharidoses.
Lancet. 1, 993. 1972.
- 101 - MORO F.
Le alterazioni oculari nelle mucopolisaccaridosi.
Atti. Soc. Oftal. Lombarda. 23-1, 15-24. 1968.
- 102 - MORQUIO L.
Sur une forme de dystropie osseuse familiale.
Bull. Soc. Pediat. Paris. 27, 145. 1929.
- 103 - MURRAY J.F.
Pulmonary disability in the Huerler syndrome (lipochondro-
dystrophy). A study of two cases.
New Engl. J. Med. 261, 378. 1959.
- 104 - NEUFELD E.F.
Mucopolysaccharidoses. In DORFMAN A. Antenatal diagnosis.
University of Chicago Press, Chicago-London. 217. 1972.
- 105 - NEUFELD E.F. and CANTZ M.J.
Corrective factors for inborn errors of mucopolysaccharide
metabolism.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 179, 580. 1971.
- 106 - NEUFELD E.F. and FRATANTONI J.C.
Inborn errors of mucopolysaccharide metabolism.
Science. 169, 141. 1970.

- 107 - NEWELL F.W.
Gargoylism (Hurler's syndrome). Genetic mucopolysaccharidoses.
In BRUNETTE R.J. & BARDEAU A. : Progress in neuro-ophthalmology.
Cong. Neuro-gen. & Neuro-ophthal. Montreal. 1967.
Exc. Med. Found. Amsterdam. 2, 297-301. 1969.
- 108 - NEWELL F.W. and KOISTINEN A.
Lipochoondrodystrophy (gargoylism). Pathologic findings
in five eyes of three cases.
Arch. Ophthal. Chicago. 53, 45-62. 1955.
- 109 - NEWELL F.W., MATALON R. and MEYER S.
A new mucopolipidosis with psychomotor retardation, corneal
clouding and retinal degeneration.
Amer. J. Ophthal. 80, 440-449. 1975.
- 110 - NICOD M., CUENDET J.F., STREIFF E.B. et BOGDANITCH.
Etude longitudinale d'un malade atteint d'une mucopolysaccharidose
et présentant des manifestations oculaires particulières.
Rev. Oto-neuro-ophthal. 40-7, 409-413. 1968.
- 111 - NJA A.
A sex-linked type of gargoylism.
Acta Paediat. 33, 267. 1946.
- 112 - NOLLER F.
Dysostosis multiplex (Hurler) und verwandte krankheitsbilder.
Deutsch. Z. Chir. 258, 259. 1943.
- 113 - PASSARGE E., WENDEL U., WOHLER W., RUDIGER H.W.
Krankheiten infolge genetischer defekte im lysosomalen
mucopolysaccharid-abbau.
Dtsch. Med. Wschr. 99-4, 144-158. 1974.
- 114 - PAUFIQUE L., RAVAUULT M.P., MANUEL Y. et DIDIER-LAURENT A.
Gargoylisme fruste de Pfaundler-Hurler et dégénérescence
pigementaire rétinienne périphérique.
Ann. Oculist. Paris. 198-8, 753-766. 1965.
- 115 - PAYRAU P., POULIQUEN Y., FAURE J.P. et OFFRET G.
La transparence de la cornée.
Rapport S.F.O. 1967.
- 116 - PHILIPPART M.
Etude biochimique des sphingolipidoses et des mucopolysaccha-
ridoses. In XXIIè Cong. Assoc. Pediat. Lang. Franc. Strasbourg
Sept. 1969, Vol. 3 : Mucopolysaccharidoses et sphingolipidoses.
exp. Scient. Franc. Paris. 1970.
- 117 - PHILIPPART M. and SUGARMAN G.I.
Chondroitine-4-sulfate mucopolysaccharidosis, a new variant
of Hurler's syndrome.
Lancet. 2-854. 1969.

- 118 - PLATT D.
Biochemie und klinik der mucopolysaccharidosen.
Dtsch. Med. Wschr. 95-37, 1892-1895. 1970.
- 119 - POULET J.
Maladie de Hurler authentique avec intelligence normale,
chez un adulte et ses deux germains.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 119-4, 457-473. 1968.
- 120 - POULIQUEN Y., FAURE J.P., BISSON J. et DESVIGNES P.
Ultrastructure de la cornée dans un cas de polydystrophie de Hurler.
Arch. Ophthal. Paris. 27-5, 495-512. 1967.
- 121 - QUIGLEY H.A. and GOLDBERG M.F.
Scheie syndrome and macular corneal dystrophy ;
an ultrastructural comparaison of conjunctiva and skin.
Arch. Ophthal. Chicago. 85-5, 553-564. 1971.
- 122 - QUIGLEY H.A. and KENYON K.R.
Ultrastructural and histochemical studies of a newly recognised
form of systemic mucopolysaccharidosis : Maroteaux-Lamy syndrome
mild phenotype.
Amer. J. Ophthal. 77-6, 809-818. 1974.
- 123 - RAMPINI S.
Der Spät-Hurler.
Schweiz. Med. Wschr. 99, 1769. 1969.
- 124 - REIM H., ROHEN J.W., DITTRICH J.K.
Klinische, histologische und electromikroskopische augenbefunde
bei einem Säugling mit mukopolysaccharidose typ Pfaundler-Hurler.
Klin. Mbl. Augenheilk. 159, 444-456. 1971
- 125 - ROBERT L. et PARLEBAS J.
Biosynthèse in vitro des glycoprotéines de la cornée.
Bull. Soc. Chim. Biol. 47-10, 1853-1866. 1965.
- 126 - BODGER F.C. and SINCLAIR H.M.
Metabolic and nutritional eye diseases.
Charles C. THOMAS Publ. Springfield. p. 170. 1969.
- 127 - ROSEN D.A., HAUST M.D., YAMASHITA T. and BRYANS A.M.
Keratoplasty and electron-microscopy of the cornea in systemic
mucopolysaccharidosis (Hurler's disease).
Canad. J. Ophthal. 3-3, 218-230. 1968.
- 128 - SANFILIPPO S.J., PODOSIN R., LANGER L. and GOOD R.A.
Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria
(heparitin sulfate).
J. Pediat. 63, 837. 1963.
- 129 - SCHEIE H.G.
Congenital glaucoma. In BEARD C. Symposium on congenital anomalies
of the eye.
C.V. Mosby Co. Saint Louis. 342-376. 1968.

- 130 - SCHEIE H.G., HAMBRICK G.W. and BARNES L.A.
A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gargoylism).
Amer. J. Ophthalm. 53-5, 753-769. 1962.
- 131 - SCHINZ H.R., FURTWÄNGLER A.
Zur kenntnis einer hereditären osteo-arthropathie mit recessivem Erbgang.
Dtsch. Z. Chir. 207, 398-416. 1927.
- 132 - SCHMIDT R.
Eine bisher nicht beschriebene form familiäre Hornhautreartung in Verbindung mit Osteoarthropathie.
Klin. Mbl. Augenheilk. 100, 616-624. 1938.
- 133 - SHAFFER R.N. and WEISS D.I.
Congenital and pediatric glaucomas.
The C.V. Mosby Co. Saint Louis. p. 91-98. 1970.
- 134 - SLY W.S., QUINTON B.A., MC ALISTER W.H. and RIMOIN D.L.
Beta glucuronidase deficiency : report of clinical, radiological and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis.
J. Pediat. 82, 249. 1973.
- 135 - SPRANGER J.
The systemic mucopolysaccharidoses.
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk. 32, 165. 1972.
- 136 - SPRANGER J., WIEDEMANN H.R.
The genetic mucopolipidoses : diagnosis and differential diagnosis.
Human genetk. 9, 113. 1970.
- 137 - SPRANGER J., WIEDEMANN.
Biochemical definition of the mucopolysaccharidoses.
-Z. Kinderheilk. 108, 17. 1970.
- 138 - STEIN H.J.
Ueber eine seltene kombination oculärer und ossärer Missbildungen.
Ber. Stsch. Ophthalm. Ges. 71, 628-632. 1971.
- 139 - TERRY K and LINKER A.
Distinction among four forms of Hurler's syndrome.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115, 394-402. 1964.
- 140 - THOMPSON G.R., NELSON N.A. and GROBELNY S.L.
A new mucopolysaccharidosis with increased urinary excretion of chondroitin sulfate A.
Arthritis Rheum. 11, 516. 1968.
- 141 - TIBERIO G., NEGRONI L., MEDURI R.
Le alterazioni distrofiche della cornea nelle mucopolisaccaridosi sistemiche. Descrizione di un caso di malattia di Morquio.
Ann. Ottal. 94-1, 83-98. 1968.

- 142 - TOPPING T.M., KENYON K.R., GOLDBERG M.E. and MAUMENEE A.E.
Ultrastructural ocular pathology of Hunter's syndrome,
systemic mucopolysaccharidosis type II.
Arch. Ophthalm. 86, 164-177. 1971.
- 143 - ULLRICH O.
Die Pfaundler-Hurlersche krankheit.
Ergbn. Inn. Med. U. Kinderheilk. 63, 929. 1943.
- 144 - ULLRICH O., WIEDEMANN H.R.
Zu frage der konstitutionellen granulationanomalien der leukocyten
in ihrer Beziehung zu den enchondralen Dysostosen.
Klin. Wschr. 31, 107. 1953.
- 145 - VAN HOFF F. and HERS H.
The abnormalities of lysosomal enzymes in mucopolysaccharidoses.
Eurp. J. Biochem. 7, 34. 1968.
- 146 - VOGEL M.H., MULLER K.M. and WITTING C.
Ocular histopathology in mucopolysaccharidosis III Sanfilippo.
Ophthalmologica. 169-4, 311-319. 1974.
- 147 - VON FIGURA K. and KRESE H.
The Sanfilippo B Corrective factor : N-acetyl-glucosaminidase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 48, 262-269. 1972.
- 148 - WARBURG M.
Diagnosis of metabolic eye diseases.
Munksgaard Publ. Copenhagen. p. 35. 1972.
- 149 - WIESMANN U. and NEUFELD E.F.
Scheie and Hurler syndromes : apparent identity of the
biochemical defect.
Science 169, 72. 1970.
- 150 - WINCHESTER P., GROSSMAN H., LIM W.N. and DANES B.S.
A new acid mucopolysaccharidosis with skeletal deformities
simulating rheumatoid arthritis.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 106, 121. 1969.

O O

O

TABLE DES MATIERES

	<u>PAGES</u>
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I * DEFINITION - TERMINOLOGIE	2 à 4
A - DEFINITION	2
B - TERMINOLOGIE	3
1 - Syndrome ou Maladie de SCHEIE	3
2 - Mucopolysaccharides acides ou glycosaminoglycans ?	4
CHAPITRE II * HISTORIQUE	5 à 8
A - LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES	5
B - LE SYNDROME DE SCHEIE	6
CHAPITRE III * RAPPEL BIOCHIMIQUE	9 à 13
A - LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES ACIDES (M.P.S.)	9
1 - L'acide chondroïtique sulfurique	9
2 - Le dermatane-sulfate	9
3 - L'héparane-sulfate	9
4 - Le kératane-sulfate	9
B - METABOLISME DES M.P.S.	10
1 - Synthèse	10
2 - Catabolisme	10
C - ROLE des M.P.S.	10
D - DOSAGE DES M.P.S.	11
E - TAUX URINAIRES NORMAUX DES M.P.S.	12
F - COMPOSITION CHIMIQUE DE LA CORNEE	12
CHAPITRE IV * MUCOPOLYSACCHARIDOSES] SPHINGOLIPIDOSES] MUCOLIPIDOSES]	14 à 32
A - MUCOPOLYSACCHARIDOSES	14
1 - Syndrome de HURLER ou M.P.S. Type I-H ..	14
2 - Syndrome de HUNTER ou M.P.S. Type II	17
3 - Syndrome de SANFILIPPO ou M.P.S. Type III ..	18
4 - Syndrome de MORQUIO ou M.P.S. Type IV	19
5 - Syndrome de SCHEIE ou M.P.S. Type V	21
6 - Syndrome de MAROTEAUX-LAMY ou M.P.S. Type VI	21

B - SPHINGOLIPIDOSES	26
1 - Les gangliosidoses	26
2 - La maladie de FABRY	26
3 - La maladie de NIEMANN-PICK	27
4 - La leucodystrophie métachromatique infantile de SCHOLZ-GREENFIELD	27
5 - La maladie de GAUCHER	27
6 - La lactosyl-céramidose	27
7 - La maladie de KRABBE	27
8 - La lipofuscinose céroïde neuronale ou maladie de BATTEN-VOGT	27
C - MUCOLIPIDOSES	29
1 - Les gangliosidoses GM1	29
2 - La sulfatidose juvénile	29
3 - La maladie de FARBER	29
4 - La mucolipidose de Type I	29
5 - La mucolipidose de Type II	29
6 - La mucolipidose de Type III	29
7 - La fucosidose	30
8 - La mannosidose	30

CHAPITRE V * LE SYNDROME DE SCHEIE 33 à 49

A - GENETIQUE	33
B - FREQUENCE	34
C - PATHOGENIE	34
D - SIGNES GENERAUX	36
1 - Début	36
2 - Habitus, signes articulaires et osseux	37
3 - Signes cardiaques	37
4 - Psychisme	38
5 - Signes abdominaux	38
6 - Opacités cornéennes	38
E - EVOLUTION	38
F - SIGNES RADIOLOGIQUES	39
G - EXAMENS COMPLEMENTAIRES	40
1 - Examen hématologique	40
2 - La biochimie urinaire	41
3 - Les biopsies	42
a) Biopsie de peau	42
b) Biopsie de conjonctive	42
c) Biopsie cornéenne	43
4 - Le test de REBUCK	43
5 - Les cultures cellulaires	44
H - DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE SCHEIE	45
1 - Diagnostic positif	45
2 - Diagnostic différentiel	46
I - TRAITEMENT	48

CHAPITRE VI	* LES SIGNES OCULAIRES DU SYNDROME DE SCHEIE	50 à 60
A - LES OPACITES CORNEENNES	50	
1 - Fréquence	50	
2 - Date d'apparition	50	
3 - Signes fonctionnels	50	
4 - Evolution	51	
5 - Examen à la lampe à fente	51	
B - LA RETINOPATHIE PIGMENTAIRE	52	
C - L'HYPERTONIE OCULAIRE	56	
D - AUTRES SIGNES OCULAIRES	57	
1 - Atrophie optique	57	
2 - Modification de la conjonctive	57	
3 - Signes orbitaires	58	
E - TRAITEMENT DES SIGNES OCULAIRES	58	
CHAPITRE VII	* PRESENTATION DE L'OBSERVATION	61 à 66
A - SIGNES GENERAUX	61	
B - SIGNES RADIOLOGIQUES	63	
C - EXAMENS de LABORATOIRE	63	
D - SIGNES OCULAIRES	64	
E - TRAITEMENT	65	
CHAPITRE VIII	* HISTOPATHOLOGIE ET ULTRASTRUCTURE DE LA CORNEE DU SYNDROME DE SCHEIE]	67 à 75
A - HISTOPATHOLOGIE	67	
1 - Matériel et méthodes	67	
2 - Résultats	67	
a) L'épithélium	67	
b) La membrane de BOWMAN	67	
c) Le stroma	68	
B - ETUDE ULTRASTRUCTURALE	68	
1 - Matériel et méthodes	68	
2 - Résultats	69	
a) L'épithélium	69	
b) La membrane de BOWMAN	69	
c) Le stroma	69	
C - COMMENTAIRES	72	
1 - Histologie	72	
2 - Microscopie électronique	72	
CONCLUSIONS	76	
BIBLIOGRAPHIE	77 à 89	

